

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1896

THÈSE

N^o 28

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 5 novembre 1896, à 1 heure

Par RENÉ PETIT

Né à Blois, le 16 juillet 1866

Ancien interne des hôpitaux de Paris et de l'hôpital des Enfants

Médaille d'argent du ministère de l'intérieur
(Epidémie de choléra 1892)

LE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

(SÉRUM DE ROUX)

EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET CLINIQUES

Avec figures intercalées dans le texte

President : M. DIEULAFOY, professeur.

*Juges : } MM. BERGER, professeur.
CHARRIN et HARTMANN, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
15, Rue Racine, 15

1896

Faculté de médecine de Paris

Année 1896

THÈSE

Année 1896

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 5 novembre 1896, à 1 heure

Par RENÉ PETIT

Né à Blois, le 16 juillet 1866

Ancien interne des hôpitaux de Paris et de l'hôpital des Enfants

Médaille d'argent du ministère de l'intérieur
(Epidémie de choléra 1892)

LE SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

(SÉRUM DE ROUX)

EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET CLINIQUES]

Avec figures intercalées dans le texte

President : M. DIEULAFOY, professeur.

*Juges : } MM. BERGER, professeur.
 } CHARRIN et HARTMANN, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

HENRI JOUVE

IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, Rue Racine, 15

1896

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DIEULAFOY.
Pathologie chirurgicale	DEBOVE.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie	TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale	LABOULBENE.
	STRAUS.
	G. SEE.
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	GRANCHER.
Maladie des enfants	JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux	TILLAUD.
	BERGER.
Clinique chirurgicale	DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires	GUYON.
Clinique ophthalmologique	PANAS.
Clinique d'accouchements	TARNIER.
	PINARD.

Professeur honoraire

M. PAJOT.

Agrégés en exercice.

MM.			
ACHARD	GAUCHER	MARIE	SEBILLEAU
ALBARRAN	GILBERT	MÉNÉTRIER	THIERRY
ANDRE	GILLES DE LA	NELATON	THOINOT
BAR	TOURETTE	NETTER.	TUFFIER
BONNAIRE	GLEY	POIRIER, chef des	VARNIER
BROCA	HARTMANN	travaux anatomi-	WALTHER
CHANTEMESSE	HEIM	ques.	WEISS
CHARRIN	LEJARS	RETTERER	WIDAL
CHASSEVANT	LETULLE	RICARD	WURTZ
DELBET	MARFAN	ROGER	

Secrétaire de la Faculté: M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR DIEULAFOY

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de médecine
Officier de la Légion d'honneur

A M. LE DOCTEUR ROUX

Sous-directeur de l'Institut Pasteur

A MES MAÎTRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
DE TOURS

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX :

M. LE DOCTEUR GUYOT

(Externat 1891)

M. LE DOCTEUR SIREDEY

(Interne provisoire, 1892)

M. LE DOCTEUR DE SAINT-GERMAIN

(Internat, 1893)

M. LE DOCTEUR LABADIE-LAGRAVE

(Internat, 1894)

M. LE DOCTEUR DUCASTEL

(Internat, 1895)

M. LE DOCTEUR SEVESTRE

(Internat 1896)

MM. LES DOCTEURS JULES SIMON, RENDU,
JOSIAS, GUINON

LE

SÉRUM ANTIDIPHTÉRIQUE

(SÉRUM DE ROUX)

EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET CLINIQUES

INTRODUCTION

Etant attaché au service de la diphtérie, comme interne de M. le Dr Sevestre, nous avons trouvé intéressant, sur le conseil de notre maître, d'étudier le mode d'action de l'agent thérapeutique que nous avons employé, et qui a été uniquement le sérum antidiphtérique de Roux; aussi avons-nous complètement omis de parler des sérums étrangers actuellement peu employés en France.

Nous n'avons envisagé que le côté clinique de la question, parlant seulement de ce que nous avons observé chez près de 600 malades, qui, tous, à leur entrée, ont été systématiquement injectés, et vérifiant les constatations faites à ce sujet. Malheureusement les assises de ce travail sont un peu défectueuses; car il nous a été impos-

sible dans la plupart des cas de connaître exactement la date de début de la maladie, les déclarations des parents étant très sujettes à caution et devant en général être prises pour un minimum, en ce qui concernait la durée de l'affection.

Cependant c'est un point capital, dans l'histoire de la sérothérapie, de savoir d'une façon précise le moment où elle est appliquée : ses effets curatifs diminuent en raison des progrès qu'a faits l'intoxication Löfflerienne.

Nos résultats en 1896, relativement médiocres, tiennent à l'époque en général très tardive à laquelle nous ont été amenés les malades : sur 182 diphtéries *graves*, pures ou associées, comprenant aussi bien les croups opérés que les angines les plus intenses, nous avons obtenu 121 guérisons. Mais par comparaison avec les statistiques d'autrefois, cette proportion fait ressortir la puissance curative de la sérothérapie.

Nous avons divisé cette thèse en trois parties ; la première traite des effets cliniques et physiologiques du sérum de Roux ; dans la seconde, nous examinons son action dans les complications de la diphtérie ; la troisième contient une étude des accidents post-sérothérapiques.

Nous adressons nos sincères remerciements à M. le Dr Sevestre de nous avoir suggéré l'idée de cette thèse, et de nous avoir prodigué ses conseils éclairés pendant l'année qu'il nous a été donné de passer avec lui.

Nous sommes très reconnaissant à M. le Dr Méry et à M. Rolland, interne en pharmacie, de leur aimable collaboration dans les recherches de laboratoire.

Nous remercions aussi le personnel du service, et la surveillante en particulier, du concours que nous en avons reçu.

A M. le professeur Dieulafoy, qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse, nous adressons tous nos remerciements.

PREMIÈRE PARTIE

EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET CLINIQUES DU SÉRUM

*De quelques symptômes subjectifs éprouvés
par les malades inoculés.*

Le sérum injecté dans le tissu cellulaire (ordinairement sous la peau des flancs) se résorbe en moins d'une heure, et la boule d'œdème qu'il forme, disparaît sans laisser de traces, sauf parfois un léger érythème local rapidement effacé.

Les sensations générales qui suivent l'inoculation sont des plus variables selon les sujets, selon leur mode de réaction et selon l'état dans lequel les a plongés l'intoxication diphtérique. Très souvent les malades n'éprouvent rien : cependant quelques-unes de nos grandes enfants ont accusé, deux ou trois heures après l'injection, une diminution très marquée de la dysphagie, avec sensation de chaleur générale, particulièrement à la tête, et un grand soulagement de leur céphalée.

Un de nos externes, qui a contracté la diphtérie au Pavillon, a éprouvé des bourdonnements d'oreille, des douleurs musculaires et articulaires intermittentes, de l'engourdissement dans les membres inférieurs et une recrudescence très pénible de la céphalalgie : une seconde injection a fait réapparaître les mêmes phénomènes.

Un de nos collègues, autre victime du devoir, n'accusait après la première piqûre qu'un peu de douleur lo-

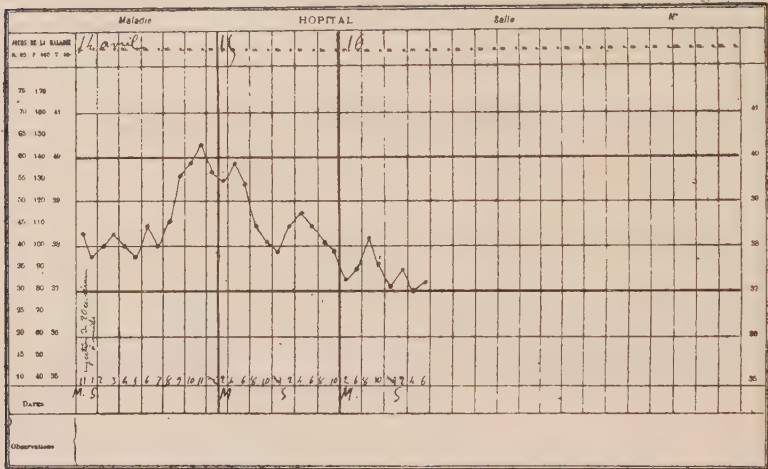
cale avec une sorte de gêne et de tension de la paroi abdominale. Mais après la seconde inoculation, il a ressenti pendant près de deux heures de violents frissons suivis d'une sensation de chaleur généralisée ; au bout de cinq heures, les mêmes sensations locales que la première fois se sont renouvelées, mais bien plus intenses et accompagnées d'irradiations douloureuses dans tout un côté du corps, et d'une violente courbature dans les membres inférieurs.

Passons rapidement sur ces symptômes pour citer un fait assez fréquent chez nos enfants : c'est la douleur à la pression au niveau de l'injection, douleur qui leur arrachait des cris dès qu'on appuyait sur les flancs, et qui persistait jusqu'au lendemain.

Action du sérum sur la température.

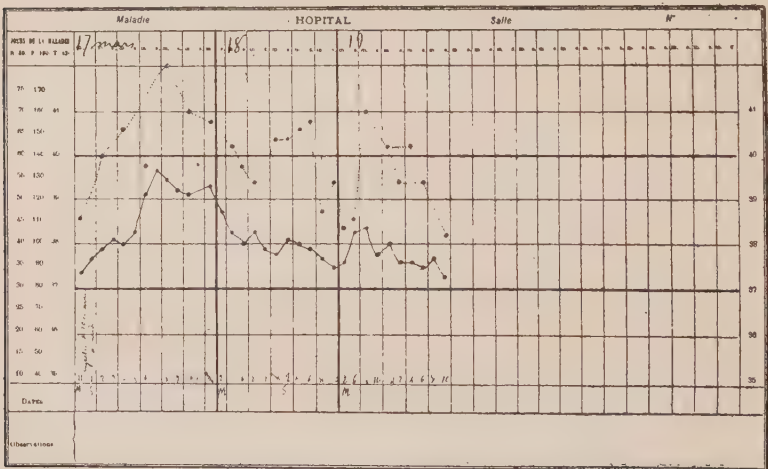
Le sérum de Roux est loin de provoquer de l'hyperthermie aussi fréquemment qu'on l'a prétendu : chez 65 enfants dont nous avons fait prendre la température *rectale* presque toujours toutes les heures après l'injection, pendant un ou plusieurs jours, nous avons noté sept fois seulement une ascension d'environ deux degrés ; dans un de ces cas le tubage, pratiqué cinq heures après l'entrée du malade, a paru avoir une influence directe en faisant brusquement monter le thermomètre d'un degré et demi. Dans quinze autres cas, la température s'est élevée à quelques dixièmes, sans dépasser un degré : Nous ne l'avons pas vue monter, comme l'a avancé M. Legendre au bout de 24 ou 48 heures, excepté au moment des maxima vespéraux habituels, ou, dans le croup, après un tubage tardif, mais indépendamment de la sérothérapie.

Cette hyperthermie s'est produite de la cinquième à la huitième heure après l'entrée de l'enfant, quelquefois plus tard, d'une façon brusque ou graduelle. On constatait ensuite, soit un plateau pendant quatre, six ou dix heures, soit une descente presque immédiate en lysis.



Auguste Ar., 4 ans. — Angine et croup. — Lœffler pur.

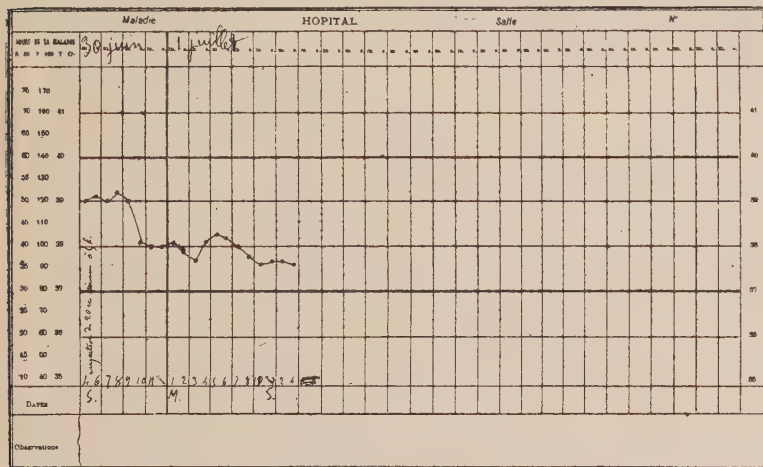
D'autres fois elle est apparue aussitôt après l'inoculation d'une façon régulièrement croissante en l'espace de trois à quatre heures.



Blanche F... — Croup et angine. — Lœffler et quelques streptocoques.

NOTA. — Dans le tracé ci-dessus, le pouls est en pointillé.

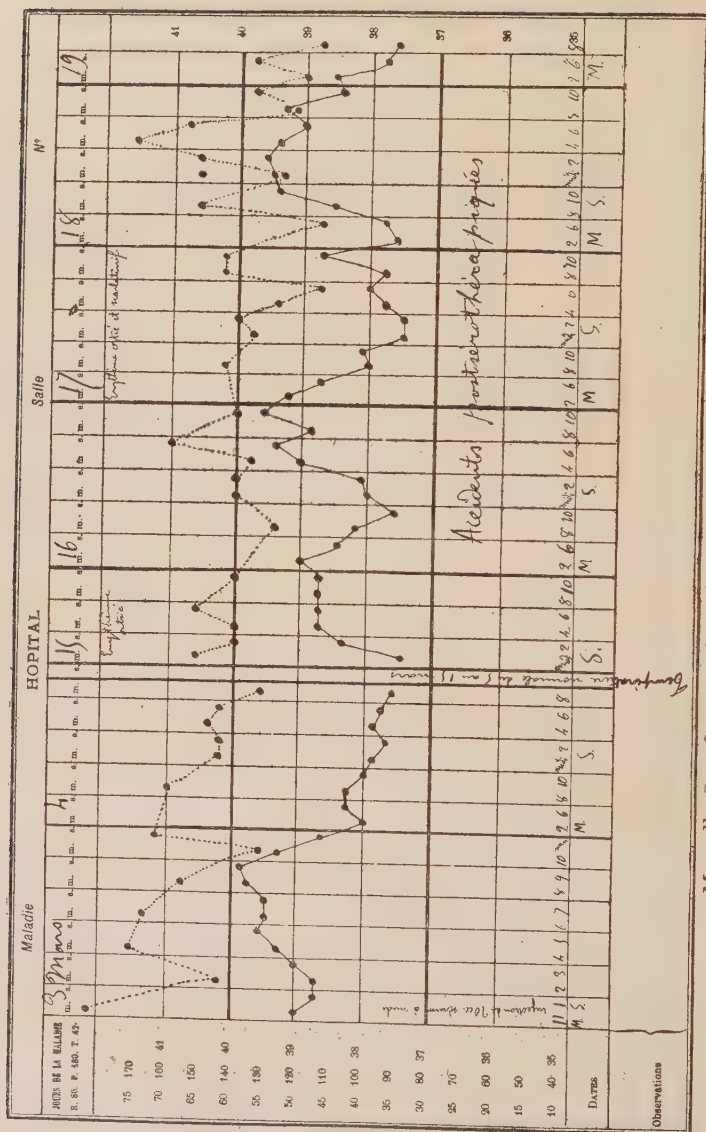
Dans sept cas, nous avons, au lieu d'hyperthermie, observé un abaissement de température au-dessous de 37° , quand il n'y avait pas de fièvre, ou aux environs de $37^{\circ}5$, quand le thermomètre dépassait à l'entrée 38° ou 39° ; puis la température revenait progressivement à la normale ou remontait à 38° pour redescendre bientôt.



Augustine F... — Angine moyenne (Loëfler pur).

En cas d'ascension postsérique, la température baissait dans les 24 heures et atteignait graduellement la normale excepté dans les angines à streptocoques, où elle se maintenait longtemps élevée et toujours irrégulière. Parfois dans cette défervescence on observait des acoups caractérisés par de brusques et légères ascensions, qui avaient lieu le matin de bonne heure ou le soir vers cinq ou six heures. Il était rare que le troisième ou le quatrième jour, quand l'enfant n'avait pas été traité tardivement, ou lorsqu'il n'existait pas d'infections secondaires, la température ne fût pas normale, car la sérothérapie abrège très notablement la durée de la maladie. En effet, dans la plupart de nos tracés, nous voyons le lendemain de l'ascension la température à 38° et le troisième jour à 37° ;

ordinairement dans les diphtéries bénignes, comme dans les diphtéries graves, c'est un plateau à 38° pendant 24 ou 48 heures, ou bien une apyrexie constante.



rature ne s'est pas élevée la seconde fois, ou elle est remontée de quelques dixièmes, mais rarement.

Lorsque la fièvre était intense, ce qui n'est pas fréquent dans la diphtérie, infection généralement peu pyrétiqne, on observait dans les tracés à température biquotidienne des défervescences de deux ou trois degrés, avec une ligne de descente verticale ou en lysis rapide.

Dans le croup, la température qui est, en général, assez élevée, aux environs de 39°, se maintenait à ce taux avec des oscillations et ne tombait guère avant le quatrième ou même le sixième jour : cela tenait parfois au séjour du tube dont l'ablation était souvent suivie d'apyrexie, plus ordinairement aux infections bronchitiques presque constantes dans la diphtérie laryngotrachéale.

L'hyperthermie postsérique n'est pas en relation avec la gravité de la diphtérie, ni avec ses complications morbides ou bactériennes ; elle se rencontre dans les angines les plus bénignes comme dans les croups les plus sérieux, et même, bien que plus rarement, dans toute sorte d'amygdales sans bacilles de Loeffler.

Les expériences instituées par M. Sevestre permettent d'attribuer l'élévation de la température non pas à l'antitoxine, mais au sérum ; elle s'observe en effet à la suite d'injections de sérums non immunisés ; on l'a même constatée après les injections d'eau salée. Peut-être certaines qualités du sérum ne paraissent-elles pas étrangères à sa production, car pendant les mois de février et mars, nous avons enregistré des ascensions thermiques élevées et assez fréquentes : à partir d'avril — et cela coïncidait avec une nouvelle provision de sérum — elles sont devenues exceptionnelles, ou restaient insignifiantes lorsqu'elles se produisaient.

Action sur le pouls.

L'injection de sérum accélérail souvent le pouls, et la fréquence de ce dernier est corrélative de l'hyperthermie que nous venons d'étudier. Il s'élevait en général en même temps que la température, soit irrégulièrement, avec de petits écarts, soit brusquement avec de grands sauts: il pouvait même, surtout chez les enfants tubés, dépasser 180, jusqu'à devenir incomptable (tout en tenant compte de l'âge). Ordinairement il s'est maintenu aux environs de 160 pendant quelques heures, puis l'accélération a baissé progressivement. Nos tracés indiquent des oscillations très irrégulières du pouls qui varie pour la moindre cause et selon les différentes heures de la journée: ce phénomène se rencontre aussi à l'état normal; il n'y a donc pas grand cas à faire des modifications de nombre qu'il peut présenter.

Il existait aussi des modifications de rythme et de pression, qui s'observaient à peine dans un tiers de cas; elles ne nous ont jamais paru bien accusées. On les rencontrait dès les premières heures qui suivaient l'injection ou plutôt le lendemain, d'une façon passagère, ou pendant plusieurs jours jusqu'en pleine convalescence. Quand elles persistaient quelque temps, on observait un pouls assez faible, dépressible, souvent arythmique, parfois dicrote, caractères que nous avons souvent trouvés plus accentués dans la matinée, qui variaient selon les moments de la journée et disparaissaient le soir.

Nous ne croyons pas que le sérum soit en cause dans ce fait, comme on l'a prétendu; ces modifications, assurément bénignes, nous paraissent être le premier degré de

l'altération cardiaque sous l'influence du poison Löfflérien, altération des plus minimes, mais qui n'en retentit pas moins sur la circulation générale.

Action sur la respiration.

Nous avons vu plusieurs fois la respiration s'accélérer légèrement après la sérothérapie ; cette augmentation de fréquence a été en rapport avec celle du pouls, indépendamment de tout phénomène de sténose laryngée.

Action sur les fausses membranes.

Outre l'immense avantage qu'offrait le sérum de rendre inutiles les badigeonnages pharyngés, si désagréables et l'objet de tant de luttes chez les enfants indociles, il produisait toujours un résultat des plus manifestes sur la lésion locale. « Dans l'angine, dit M. Roux, les fausses membranes cessent d'augmenter dans les 24 heures qui suivent la première injection, et se détachent en général après 36 ou 48 heures, au plus tard le troisième jour. ». C'est en effet ce qui se passait dans les angines de moyenne intensité. Quand les membranes ne se détachaient pas d'emblée et en bloc sous l'influence des lavages, elles s'amincissaient et se rétrécissaient progressivement, puis disparaissaient par émiettement.

Mais dans les angines graves, sans associations, où l'on voyait toute la gorge tapissée d'épaisses membranes, le détergement était plus long, surtout lorsqu'on avait laissé envahir tout le pharynx, en temporisant avec un traite-

ment anodin. Voilà ce que nous observions dans ces cas : dès le second jour les membranes commençaient à se décoller sur les piliers antérieurs et le voile, puis tombaient le lendemain, mais souvent pour se reproduire quelques heures après, toutefois beaucoup plus minces. C'est alors qu'une seconde et même une troisième injection étaient nécessaires pour hâter leur chute définitive. La luette enfermée dans une gaine membraneuse se dégageait après les piliers antérieurs au bout de quatre ou cinq jours, quelquefois bien plus tard et tout à fait en dernier lieu. Puis sur les amygdales, les piliers postérieurs et la paroi pharyngée, en même temps que diminuait le gonflement souvent énorme de toute cette région, on assistait à l'amincissement des membranes qui souvent tombaient, puis se reproduisaient, mais moins épaisses et moins étendues : c'était là que finalement on en retrouvait les derniers vestiges, sous forme d'îlots et de tractus opalins dissimulés au fond des cryptes ou dans des replis de la muqueuse. Enfin la disparition était complète, parfois seulement une semaine après l'entrée du malade.

Dans quelques cas bien rares, nous avons vu le détergement ne débiter qu'au quatrième jour ; c'était dans des angines très intenses, traitées de bonne heure, notamment chez un garçon très gravement pris qui a dû recevoir, outre la dose d'usage à l'entrée (20 cc.) deux nouvelles injections de 10 centimètres cubes. Les membranes tapissaient largement toute la gorge, épaisses et fétides ; elles sont restées stationnaires sans se tuméfier après les deux premières inoculations et même se sont légèrement étendues sur les piliers antérieurs. Ce n'est qu'après la troisième, c'est-à-dire au troisième jour, qu'elles ont commencé à

se gonfler, puis à se décoller, et quatre jours après il n'en restait plus traces. C'est presque le seul cas d'angine grave que nous ayons injecté d'une façon aussi précoce ; il était malade, au dire des parents, depuis la veille. Ajoutons que jamais il n'a eu ni albuminurie ni paralysie.

Dans les angines très bénignes, il existe, soit un léger voile opalin à la surface des amygdales, soit quelques points grisâtres au fond des cryptes ; il nous arrivait souvent le lendemain de voir à leur place de vraies membranes crêmeuses, bien plus étendues que ce qui paraissait à l'œil nu primitivement envahi : c'est le sérum qui avait tuméfié et mis en évidence des îlots membraneux que l'on ne soupçonnait pas. Et même dans les cas où on ne découvrait aucun exsudat, et où cependant l'examen des cultures donnait du Löffler, une légère pellicule blanchâtre recouvrait parfois la surface amygdalienne après l'inoculation.

En effet, consécutivement à toute injection de sérum, les membranes subissaient une métamorphose particulière : elles se gonflaient et blanchissaient, prenant un aspect de lait caillé ; souvent dans les angines graves elles perdaient leur aspect sphacélique de si mauvais augure. Cette modification, nous l'avons vue se dessiner une fois deux heures après le sérum ; c'est en général de six à huit heures, ou le lendemain qu'elle apparaissait.

Dans les angines hypertoxiques mortelles en deux ou trois jours, le sérum n'a pas semblé avoir d'action ; les membranes s'étendaient, encombrant tout le pharynx, sans tendance à se détacher.

Dans le croup, les membranes de la trachée se décollaient promptement, parfois d'une façon spontanée, ce qui

permettait souvent d'éviter l'intervention : elles étaient facilement expectorées par grands lambeaux dessinant la forme des conduits aériens : ce fait était surtout bien net après le tubage, qui, dans quelques cas, a suffi pour dégager mécaniquement le larynx, de sorte que le tube, devenu inutile, était craché tout de suite. Ce rejet membraneux se manifestait pendant deux ou trois jours puis cessait d'une façon définitive.

En outre le tirage diminuait assez vite, et là encore on pouvait souvent se passer d'intervenir : chaque mois nous observions cinq à six croups, dont le tirage, quelquefois très marqué, restait stationnaire après la sérothérapie, puis diminuait le lendemain pour s'effacer ensuite, quand l'élément spasmodique ne prédominait pas en amenant des accès de suffocation. Nous avons été rarement obligé de tuber nos enfants vingt-quatre heures après leur entrée ; une seule a été tubée le surlendemain pendant deux jours. Aussi pensons-nous que le tubage et la trachéotomie deviendront des opérations exceptionnelles, si on injecte le sérum dès les premiers jours : c'est à cette condition seulement que la diphtérie laryngée secondaire sera une complication des plus rares. Il est d'autant plus facile de se conformer à cette règle qu'il s'écoule d'habitude un certain laps de temps entre l'invasion de la gorge et la propagation au larynx : avant que les phénomènes de croup se déclarent, le malade a souvent le temps de guérir avec l'aide du sérum.

« La trachée et le larynx devenant libres beaucoup plus tôt qu'autrefois, on peut enlever le tube ou la canule au bout de peu de temps, parfois même le lendemain ». Nous avons vu maintes fois se confirmer cette opinion de M. Roux ; car nous comptons un certain nombre d'en-

fants, qui, au bout de quelques heures, ont craché leur tube sans avoir besoin de nouvelle intervention ; le ramonage provoqué par l'opération avait suffi, grâce au sérum, pour décoller les membranes que les secousses de toux rejetaient. Rarement nous laissions le tube en place plus de trois ou quatre jours : passé ce délai, il devenait inutile, à moins qu'un spasme ne nécessitât une série d'interventions répétées chez les névropathes ou en cas d'adénopathie bronchique. Les grands enfants, après deux jours d'intubation, se passaient facilement de leur tube qui, chez eux, était particulièrement mal toléré, à cause de la dysphagie qu'il provoquait.

Mais quand les fausses membranes étaient abondantes dans les voies aériennes, le décollement postsérique, loin d'être salutaire, amenait parfois des accidents d'obstruction avec asphyxie, qui nécessitaient un détubage immédiat. Dans quelques cas, une injection d'huile mentholée à 1/20 dans le larynx produisait l'expulsion de la membrane oblitérante, toujours longue et épaisse : si ce moyen échouait, le tube *long* était souvent bien mieux supporté que le tube court, et facilitait le rejet de cette membrane, peut-être en la décollant en totalité ; sinon la trachéotomie s'imposait.

La sérothérapie, d'après les statistiques de tous les pays, a considérablement amélioré les résultats de l'intervention dans le croup ; notre mortalité a été environ d'un tiers, et dans les diphtéries associées des 2/5. S'ils ne sont pas aussi brillants qu'ils le devraient être, c'est que le traitement spécifique a été la plupart du temps appliqué très tard.

Lorsque le spasme était l'unique cause du tirage, comme le fait s'observe notamment dans les laryngites à bacil-

les courts, le sérum n'avait aucune action pour le faire cesser, ou le diminuer ; l'opération était de rigueur ; ou bien, si le tirage n'était pas trop marqué, on pouvait, en attendant, recourir aux enveloppements froids et à l'antipyrine, qui, plusieurs fois, nous ont fait éviter le tubage.

Dans les fosses nasales les membranes disparaissaient très rapidement après l'injection ; il était rare d'en retrouver le surlendemain, alors que la gorge en était encore largement revêtue ; car la diphtérie nasale ne se voit guère que dans les cas graves et associés. Le jetage, qui est une manifestation du streptocoque, n'en continuait pas moins à persister, souvent plus de 15 jours (en cas de survie), accompagné d'érythèmes locaux, de fissures et même d'ulcérations légères des narines.

Dans la conjonctivite membraneuse dont nous avons observé 4 cas, le détergement était aussi prompt que dans la gorge ; la *restitutio ad integrum* se faisait en 3 ou 6 jours selon la gravité des cas, s'il n'existait pas d'association streptococcique, qui entraînait alors des lésions ulcéreuses graves et même, chez un enfant, la fonte de l'œil. Les membranes s'amincissaient et diminuaient progressivement d'étendue après l'inoculation sérique, suivant le même processus qu'à la surface des amygdales, avec rétrocession rapide du gonflement des tissus.

Nous avons eu au pavillon plusieurs cas de diphtérie cutanée, consécutive à des plaies ulcérées et surtout à des applications intempestives de vésicatoires faites en ville ; le sérum faisait déterger les membranes qui souvent offraient un si mauvais aspect à cause de la malpropreté des téguments ; elles tombaient en un ou deux jours dans les pansements. Après leur chute on constatait une suppuration assez intense pendant quelques

jours, résultat des infections secondaires et de la leucocytose qui s'était produite en abondance à la surface de l'ulcération, sous l'influence de la sérothérapie.

Action sur les ganglions cervicaux.

L'action du sérum de Roux sur les ganglions du cou différait sensiblement, selon que la diphtérie était bactériologiquement pure ou associée. Dans les diphtéries graves associées, notamment dans les streptodiphtéries, la déformation de la région sous-maxillaire, souvent énorme, se dissipait en cinq à six jours. La périadénite s'effaçait en premier lieu, assez promptement à la suite du sérum ; puis les ganglions, toujours très gros dans les streptococcies, et qui atteignaient souvent le volume d'un œuf de poule, faisaient saillie sous la peau, après la disparition du plastron du tissu cellulaire infiltré qui les recouvrait. Ils diminuaient lentement de grosseur, après être restés quelque temps stationnaires et disparaissaient en une quinzaine de jours.

Dans les diphtéries pures on les voyait entrer en régression dès le lendemain ou le surlendemain, et au bout de quatre à cinq jours, on ne percevait plus au toucher que de petites « glandes », du volume d'une noisette, profondément enchassées sous l'angle du maxillaire.

Nous avons vu rarement les ganglions subir une légère poussée fluxionnaire du fait de la sérothérapie ; cette poussée, très passagère, n'a jamais été douloureuse.

Dans les angines bénignes, l'adénopathie, peu intense d'habitude, s'effaçait souvent dès le second jour, mais sans disparaître complètement, car presque tous les enfants,

qui constituent la clientèle d'hôpital, conservent sous le maxillaire de petits ganglions, résultats d'amygdalites antérieures, de rhinopharyngites, de dermatoses ou de poussées de staphylococcie.

Action sur les urines.

Albuminurie. — MM. Roux et L. Martin ont prétendu que « le sérum entrave l'action de la toxine sur le rein et diminue considérablement l'albuminurie ». Nous admettons cette opinion sans réserve, nous basant sur les résultats observés de février à octobre. Notre statistique donne en bloc à peine 60 0/0 d'albuminuries, alors que M. Barbier indique 75 0/0 dans les diphthéries traitées par les procédés d'autrefois. Nous comptons notamment 107 albuminuries de toutes sortes constatées chez 200 enfants dont les urines ont été examinées avec soin avant l'injection, soit 53 0/0.

C'est le croup qui a paru bénéficier le plus de l'antitoxine de Roux, puisque sur 36 opérés en quatre mois, 14 n'ont jamais eu aucun trouble urinaire.

L'albuminurie n'a pas toujours été en rapport avec la gravité de l'affection, et certains enfants, chez lesquels le pronostic était des plus sombres, ont dû leur guérison au bon fonctionnement de leurs émonctoires, assuré par une sérothérapie énergique: seule la quantité nous a paru ordinairement corrélative de cette gravité.

Plusieurs auteurs pensent que du côté des reins, on n'a pas gagné grand avantage depuis l'emploi du sérum; pourquoi donc la proportion d'albuminuries est-elle encore aussi forte? A cela nous répondrons que le traitement spé-

cifique a été souvent appliqué trop tard, alors que les altérations cellulaires provoquées par la toxine étaient déjà un fait accompli au moment de l'injection. Il est évident que l'antitoxine est impuissante à refaire des cellules dégénérées et fonctionnellement inertes; le rein n'est plus dès lors un organe de filtration et l'albumine passe avec les matières excrémentitielles.

La plupart de nos malades, quand ils sont venus dès les premiers jours, — et il y avait dans le nombre beaucoup de diphtéries très intenses —, ont presque toujours eu des urines normales.

« Quand l'albuminurie existe, le sérum, dit M. Roger, ne semble pas l'améliorer ». Nous avons au contraire constaté fréquemment au Pavillon une amélioration notable, surtout au point de vue de la durée, qui était notablement abrégée. En effet, l'albuminurie ne se prolongeait pas longtemps en général après la sérothérapie: quelquefois elle disparaissait totalement dès le lendemain, fait que nous constatons cinq fois chez nos 200 enfants; dans ces cas on peut admettre que le sérum, trouvant des altérations rénales à peine ébauchées, favorisait la *restitutio ad integrum* qui s'opérait de suite.

Plus souvent au quatrième jour il n'y en avait plus traces; assez rarement nous l'avons vue se prolonger plus de dix à quinze jours, c'était dans des diphtéries graves, surtout celles qui étaient associées austreptocoque. Presque tous nos enfants sont sortis du Pavillon ne présentant plus d'albumine, et ceux qui exceptionnellement en avaient encore, nous sont revenus au bout de deux à quatre semaines avec des urines normales.

Chez un certain nombre de malades, à peine 1 fois sur 12, l'albumine, après s'être effacée d'une manière précoce,

reparaissait au bout de quelques jours en minime proportion, coïncidant parfois avec une éruption ortiée ; puis elle descendait à 0 en très peu de temps. Il nous est arrivé de constater ainsi dans plusieurs cas une série de recrudescences éphémères et de disparitions pendant 2 ou 3 semaines, ce qui constitue le caractère de l'*albuminurie intermittente* ; finalement l'urine ne se troublait plus par la chaleur.

Lorsque la quantité d'albumine était très forte à l'entrée des malades, il était fréquent d'en noter la diminution progressive sous l'influence du traitement sérique : elle tombait à 0 en 2 septénaires au plus, et dans un tiers des cas en l'espace de 5 à 6 jours. Nous avons notamment une analyse dans laquelle l'action du sérum a été des plus évidentes : les urines recueillies à chaque miction pendant 2 jours montrent une descente très régulière de la courbe de l'albumine qui s'est réduite de plus de moitié en ce laps de temps :

Antoine S..., (*Ang. et croup dipht.*).

Av. sérum.	8 h. soir.	3 gr. 25 d'alb. par litre.
après —	11 h.	3
	3 h. matin	2,90
	8 h.	2,75
	11 h.	2,50
	2 h. soir.	2,30
	7 h.	2
	11 h.	1,80
	4 h. matin	1,75
	6 h.	1,65
	10 h.	1,50

Il semble que dans les cas où l'albuminurie existe avant l'injection, l'altération anatomique soit arrêtée dans son évolution : peut-être le sérum favorise-t-il sa réparation en supprimant les effets irritatifs du poison Löfflérien.

Le sérum est-il capable d'augmenter la quantité d'albumine ? Nullement ; toutefois on peut voir cette augmentation, malgré et après la sérothérapie, fait qui s'est produit chez 3 ou 4 o/o de nos enfants atteints de diphtéries malignes et associées. Nous ne voyons là qu'une pure coïncidence, sans rapport de cause à effet ; la lésion rénale continue à évoluer malgré l'antitoxine, dont elle subit lentement l'action, puis elle entre en régression et l'albumine décroît au fur et à mesure que la réparation cellulaire s'effectue.

Voici comment les choses se passaient dans les quelques cas où on enregistrait cette recrudescence postsérique : à leur entrée, les enfants offraient une forte dose d'albumine qui dès le lendemain augmentait sensiblement ; le troisième ou le quatrième jour, la proportion atteignait son maximum, qui a été, dans trois cas, considérable, jusqu'à 15 et 18 grammes par litre ; ordinairement cela ne dépassait pas 5 à 6 grammes ; puis une décroissance rapide se manifestait, les urines se troublaient de moins en moins avec les réactifs et en douze à quinze jours on ne voyait plus traces d'albumine.

Quand la diphtérie se terminait par la mort, l'augmentation était des plus fréquentes dans les derniers jours ; il y avait alors souvent des flots d'albumine. L'apparition de ce phénomène était d'un fâcheux pronostic surtout lorsqu'il s'y joignait des vomissements, de l'oligurie, des douleurs abdominales et des troubles cardiaques.

Au moment des éruptions tardives postsérothérapiques du douzième jour, nous avons constaté, dans $1/5$ des cas, soit une apparition soit une augmentation de l'albumine; ce fait a juste coïncidé avec les érythèmes comme durée, les précédant parfois de vingt-quatre heures, et cessant avec elles. La dose en était peu considérable, même lorsqu'elle existait préalablement; la plupart du temps, il n'en existait que des traces.

M. Roger attribue au sérum le trouble urinaire, car, dit-il, « dans les diphtéries traitées par les procédés habituels, il est rare de voir l'albumine apparaître aussi tardivement ». Il faudrait d'abord savoir quelle est la cause exacte des accidents postsérothérapiques tardifs: rien n'est moins démontré que la participation directe du sérum à ce syndrome. En outre l'albuminurie tardive a été de tout temps connue; M. Barbier s'est étendu sur ce sujet dans sa thèse, alors que la sérothérapie n'était pas encore en usage.

Ceci nous amène à dire un mot des albuminuries *tardives*, que nous avons rencontrées environ dans 10 o/o des cas, en général peu abondantes et de courte durée: elles survenaient du cinquième au dixième jour, quelquefois plus tard, et ne se prolongeaient guère plus d'une semaine. Le sérum ne nous paraît être pour rien dans ce fait, pas plus que dans l'augmentation qui suit l'injection: peut-être est-il dû à la production lente d'altérations cellulaires, qui, retardées par les injections, finiraient par s'effectuer à cause de l'excrétion continue de matières irritantes.

Il nous reste enfin à examiner si le sérum peut provoquer de l'albuminurie, sujet qui a donné lieu à de si nombreuses discussions. Chez nos deux cents enfants, l'al-

bumine s'est montrée neuf fois le lendemain de l'injection ; chez la jeune Renée G... notamment, atteinte d'une angine grave, les urines recueillies à chaque miction nous ont donné :

Avant sérum (midi).		alb : 0
Après «	3 h. soir	« traces
«	5 h. «	« petite quantité

Et cette quantité s'est maintenue telle pendant les quatre semaines du séjour de notre malade, que nous n'avons pu suivre au-delà de ce temps, sa mère l'ayant reprise chez elle.

Il semblerait que ce cas établisse d'une façon convaincante que le sérum a provoqué l'albuminurie : cependant nous ne voyons là qu'une coïncidence. Il faut en effet, un certain laps de temps pour que les lésions cellulaires du rein évoluent jusqu'à la dégénérescence ; il existe donc un moment où cette altération est sur le point d'être définitive, et où l'albumine ne passe pas encore. Si on injecte à ce moment, les urines, normales avant l'inoculation, se troublent ensuite par la chaleur ; le cycle évolutif de la dégénération épithéliale s'est terminé après l'injection de sérum. Ce n'est point parce que celui-ci a irrité le rein, mais parce que l'achèvement des troubles rénaux était imminent, que l'albumine a passé dans l'urine.

Quantité. — La quantité des urines est presque toujours diminuée dans la diphtérie, comme dans toute maladie infectieuse, et le sérum ne paraît pas la relever sensiblement. La polyurie ne s'établissait guère avant le troisième ou le quatrième jour dans les cas de moyenne intensité, quelques jours plus tard dans les cas graves.

Nous ne partageons pas l'opinion de M. Variot qui attribue l'oligurie de la période d'état à la sérothérapie, s'appuyant sur ce fait qu'il l'a observée chez des non-diphthériques injectés. Ce phénomène est, à notre avis, la conséquence de l'infection : en effet, celle-ci entraîne par son action déprimante sur la circulation consécutive aux altérations du myocarde, un abaissement plus ou moins notable de la pression artérielle ; il s'ensuit que le liquide filtrant à travers le rein n'est plus poussé avec la vis à tergo suffisante pour l'élimination intégrale de ce liquide.

Lorsque la maladie se terminait par la mort, et notamment dans les angines graves qui succombaient lentement par intoxication, l'oligurie s'accroissait dans les derniers jours, et tout à fait à la fin on pouvait constater de l'anurie. Le sérum n'est pour rien dans ces symptômes ; c'est la toxine seule à laquelle on les doit imputer, car elle produit des lésions cellulaires profondes aussi bien dans le rein que dans les autres viscères. N'a-t-on pas d'ailleurs signalé l'anurie dans les diphthéries graves non traitées par le sérum ? Jamais nous ne l'avons vu provoquer spontanément de pareils accidents, même dans les diphthéries les plus intenses.

Réaction. — L'influence du sérum de Roux sur la réaction de l'urine était peu sensible : elle restait ordinairement acide : parfois nous l'avons vue passagèrement devenir neutre après l'inoculation.

Densité. — La densité augmentait en général après le sérum, surtout dans les cas graves ; chez les non diphthériques, et dans les angines bénignes, cette variation était peu sensible. En tout cas elle ne se maintenait que passagèrement élevée et descendait ensuite à la normale.

Phosphates et Chlorures. — Augmentés par l'infection diphtérique, les chlorures diminuaient après le sérum d'une façon progressive, comme l'a montré M. Poix et leur chiffre était ramené aux environs du taux physiologique. Tantôt c'était une chute brusque, immédiatement après l'inoculation, de 17,80 à 6,90 (par litre), comme nous l'avons constaté chez un de nos enfants ; tantôt il y avait augmentation pendant quelques heures puis diminution lente ; tantôt — et le fait se rencontrait surtout dans les diphtéries bénignes — il y avait à peine oscillation du chiffre des chlorures ; dans quelques rares cas il y a eu augmentation.

Lorsqu'il existait de l'albuminurie, ils avaient plutôt tendance à rester peu abondants, ou se relevaient un peu, après avoir baissé transitoirement sous l'influence du sérum.

Les phosphates subissaient un léger accroissement après l'injection : cependant les modifications qu'ils présentaient étaient peu sensibles, car ils se maintenaient plus ou moins voisins de la moyenne.

Urée. — L'augmentation de l'urée était un des phénomènes les plus fréquents qui soient consécutifs à la sérothérapie : toutefois il ne nous a point paru constant, puisque, sur 23 analyses d'urines recueillies à chaque miction dans les 24 ou 48 heures qui suivaient l'injection, trois fois elle a été remplacée par de l'hypoazoturie. La plupart du temps la courbe montait d'une façon régulière, ou avec quelques oscillations, puis le lendemain se dessinait le retour à la normale. D'autres fois il y avait une chute brusque du chiffre de l'urée au bout de trois ou quatre heures, suivie d'une recrudescence non moins rapide ; ou

bien une diminution passagère suivait l'inoculation, puis l'ascension se montrait au bout de 8 à 12 heures. Toutefois, dans l'appréciation des résultats donnés par l'analyse, il faut tenir compte de la quantité des urines.

Cette hyperazoturie est due non pas à l'antitoxine, mais au sérum, car le sérum de cheval non immunisé la produit aussi, d'après les expériences de Poix. Elle ne semble pas due à des modifications thermiques, puisque la fièvre est rare ou modérée dans la diphtérie, pas plus qu'à l'alimentation, tous nos entrants étant soumis au régime lacté. C'est donc le sérum qui est en cause, ces manifestations physiologiques n'existant que dans les 24 heures qui suivent l'inoculation sérique.

Voici quelques analyses faites chez nos enfants, et que nous devons à l'obligeance de M. Rolland, pharmacien du service : toutes les proportions y sont indiquées par litre.

Charles S... — Angine moyenne (diphtérie et streptocoques).

	Volume	Densité	Réaction	Albu- mine	Urée	Acide urique	Phos- phates	Chlo- rures
Avant sérum midi	40 cc.	1030	Acide	0	36,55	0,58	3,70	7,80
1 heure soir	10	1031	»	»	32,80	0,63	3,42	7,50
3 heures	30	1030	»	»	40,35	0,59	3,95	7,20
8 heures	50	1029	»	»	41,65	0,57	4,20	8,05
10 heures	25	1028	»	»	44,15	0,55	4,38	6,50
Minuit	10	1027	»	»	46,70	0,53	4,59	6,10
3 heures matin	30	1026	»	»	48,50	0,51	4,95	5,50
10 heures matin	40	1029	»	»	37,85	0,58	3,80	6,80

Dans cette analyse, on reconnaît les modifications habituelles produites par le sérum : augmentation de l'azoturie et des phosphates, diminution des chlorures.

Alice L... — Angine grave (diphthérie pure).

	Volume	Densité	Réaction	Albumine	Urée	Acide urique	Phosphates	Chlorures
Avant sérum								
11 h. matin	50 cc.	1030	Acide	0,30	37,15	0,59	3,68	6,60
4 h. soir	120	1027	»	0,50	43,85	0,53	4,42	7,80
8 heures	80	1027	»	0,30	37,15	0,55	3,80	8,90
Minuit	90	1030	»	0,20	52,40	0,61	4,90	9,40
4 h. matin	50	1028	»	0,25	43,55	0,57	3,75	5,10
1 h. soir	210	1024	»	0,05	32,05	0,49	3,19	5,95
2 h. matin	100	1028	»	0,20	35,86	0,56	3,65	7,80
5 h. matin	10	1032	»	0,30	47,40	0,63	4,80	4,60

Chez cette enfant, la densité reste assez élevée; la quantité d'albumine est à peine influencée par l'injection, l'hyperazoturie est très nette.

Voici maintenant une enfant atteinte d'angine banale non diphthérique qui présente des modifications en sens inverse de ce qui se voit habituellement, sauf l'augmentation de l'urée et des phosphates.

Jeanne P... — Angine bénigne (cocci).

	Volume	Densité	Réaction	Albu- mine	Urée	Acide urique	Phos- phates	Chlo- rures
Avant sérum 11 h. matin	60 cc.	1005	Acide	Traces	6,40	0,11	0,69	1,05
5 h. soir	60	1009	»	0	10,15	0,17	1,10	3,50
9 heures	40	1018	»	»	17,75	0,35	1,80	6,30
1 h. matin	50	1027	»	»	29,45	0,52	3,05	7,60
3 heures	40	1027	»	»	32,90	0,53	3,30	8,50
8 heures	80	1028	»	»	36,60	0,57	3,70	8,50
1 h. soir	50	1028	»	»	36,60	0,59	3,72	8,60

La disparition de l'albumine a ceci de particulier qu'elle a été immédiatement consécutive à la sérothérapie, ce qui est encore de nature à prouver que celle-ci n'est nullement irritante pour les épithéliums rénaux.

Dans l'analyse qui suit, il y a diminution de tous les éléments de l'urine, suivie d'augmentation légère.

Alphonse Ch... — Angine bénigne (bacille court et streptocoque).

	Volume	Densité	Réaction	Albu- mine	Urée	Acide urique	Phos- phates	Chlo- rures
Avant sérum			Acide	0	26,48	0,43	2,70	12,50
5 heures soir	60 cc.	1022	»	»	25,32	0,37	2,60	9,10
6 heures	30	1019	»	»	17,70	0,35	1,81	8,80
9 heures	100	1018	»	»	21,45	0,36	1,95	8,80
Minuit	80	1018	»	»	21,55	0,35	2,05	9,50
4 heures matin	70	1017	»	»	22,70	0,37	2,30	7,50
8 heures	40	1017	»	»	19,10	0,28	2,10	7,50
11 heures	50	1016	»	»				

Enfin chez une dernière malade très gravement atteinte d'une streptodiphthérie, et qui est morte en cinq jours, on constate, outre une diminution de l'azoturie et des phosphates, de l'hyperchlorurie, sans augmentation de l'albumine.

Eugénie L... — Angine toxique (diphthérie et streptocoque).

	Volume	Densité	Réaction	Albu- mine	Urée	Acide urique	Phos- phates	Chlo- rures
Avant sérum			Acide	petite quan- tité				
4 heures soir	50 cc.	1020	»	»	34,30	0,39	3,45	3,90
11 heures	60	1022	»	»	34,05	0,41	3,35	4,80
4 heures matin	60	1025	»	»	28,50	0,49	2,90	5,30
9 heures	60	1019	»	»	21,80	0,38	2,20	4,40
5 heures soir	80	1017	»	»	22,90	0,35	2,25	4,30

Ces modifications de l'urine, assez variables selon les sujets, selon le degré d'infection, selon la nature de la maladie, étaient ordinairement passagères : au bout de deux à cinq jours, la densité baissait, les chlorures se relevaient, l'urée diminuait rapidement, puis la polyurie s'établissait.

Action sur l'état général.

Nous ne saurions mieux faire, au sujet de l'action de la sérothérapie sur l'état des malades, que de reproduire ce que dit M. Roux dans sa communication au Congrès de Budapesth : « L'état général des enfants traités par le sérum, s'améliore très vite, à moins qu'ils ne soient venus à une période avancée de l'affection. On peut dire que l'aspect de la plupart des malades est tout à fait différent de ce qu'il était autrefois ; on ne voit plus dans les salles de ces figures pâles et plombées ; elle reste au contraire rosée, et l'attitude est plus vive et plus gaie. » Qui n'a pas été saisi de ce changement de tableau des salles de diphtériques, quand on compare ces derniers avec ceux qu'on voyait avant la sérothérapie ?

Plusieurs auteurs, d'après les résultats de l'expérimentation sur les animaux, ont accusé le sérum d'entraîner à sa suite un grand état de faiblesse, de l'anémie, de l'anorexie. Ces phénomènes de la convalescence ne se rencontrent pas chez les enfants injectés de bonne heure : il est certain que si on laisse à la toxine le temps de miner l'organisme, ses effets se prolongent plusieurs semaines après la guérison, et le malade rétabli fait péniblement

les frais de son intoxication. Le sérum n'est pour rien dans l'apparition de cette anémie postinfectieuse ; la maladie causale suffit largement à l'expliquer, si on veut bien se rappeler dans quel état se trouvaient les malades d'autrefois survivant à la diphtérie.

Quant à l'anorexie, c'est tout le contraire que nous avons observé, et chez les 256 enfants que nous avons revus au bout d'un mois, les parents ont toujours insisté sur « l'appétit vorace » de ceux-ci : leur état général a toujours été des plus satisfaisants, excepté chez ceux qui faisaient de la tuberculose consécutivement à leur diphtérie sérothérisée.

Action sur le bacille de Löffler.

Le bacille de Löffler disparaît dans plus de la moitié des cas en même temps que la chute des membranes, d'après M. Roux : nous avons constaté ce fait principalement dans les diphtéries bénignes et dans celles qui sont traitées dès le début. Souvent, le surlendemain de l'injection, il nous arrivait de ne trouver que du bacille court, qui n'est qu'une forme atténuée du vrai bacille diphtérique, d'après les recherches de L. Martin ; ce microbe, tantôt ne se rencontrait plus au bout d'une semaine, tantôt persistait encore quelque temps, notamment dans les fosses nasales.

Dans les diphtéries graves, nous avons constaté le bacille de Löffler 2 et jusqu'à 3 semaines après la guérison, d'abord pur, puis mélangé à du bacille court, enfin à l'état de bacille court pur : cette transformation s'effectuait au bout d'un temps variable, rarement après le vingtième jour.

Nos recherches, sur ce sujet, confirment celles de MM. Sevestre et Méry, qui n'ont pas trouvé beaucoup de différence dans la persistance du bacille, avant et depuis la sérothérapie.

Des récidives de la diphtérie.

L'action curative de tout sérum thérapeutique est essentiellement passagère au point de vue préventif, et ne vaccine nullement contre les récidives morbides, même à courte échéance : le sérum de Roux possède les mêmes propriétés, et l'immunité qu'il confère semble, d'après les auteurs, être en moyenne d'un mois. Cependant il est établi qu'elle est des plus variables, et qu'elle dépend des dispositions individuelles, sa longueur étant aussi en rapport avec la dose inoculée. Parmi plus de 500 malades qui sont passés au Pavillon, nous n'avons observé qu'un seul cas de récidive. Entré le 18 mars pour une légère streptodiphtérie de la gorge, le malade est revenu le 10 avril, porteur sur chaque amygdale d'un îlot gris qui a donné à la culture du Löffler pur, et qui a disparu en moins de deux jours à la suite d'une seconde injection de 20 cc. de sérum : l'immunité postsérique a paru chez cet enfant être plus courte que d'habitude.

Action sur la menstruation.

MM. d'Astros et Engelhardt, dans une communication à la Société des hôpitaux, ont déclaré avoir constaté plu-

sieurs fois chez l'adulte des troubles de la menstruation après les injections de sérum : celui-ci, d'après ces auteurs, favorise l'apparition des règles, ou leur augmentation, lorsqu'elles coïncident avec le traitement, ou provoque une métrorrhagie qui en présente tous les caractères. Nous n'avons que cinq malades à mettre en comparaison, mais tous infirment cette opinion : trois d'entre eux on vu leur écoulement menstruel survenir le lendemain de la sérothérapie, au moment où il devait physiologiquement apparaître ; les deux autres n'ont rien présenté d'anormal.

Le sérum de Roux et les médicaments toxiques.

M. Moizard a prétendu que le sérum de Roux augmente l'intolérance de l'organisme à l'égard des toxiques chimiques et surtout des antiseptiques. Il a rapporté le fait d'un enfant tubé avec un instrument trempé dans l'eau phéniquée à 1/20 et qui a offert de la mélanurie pendant 48 heures, et il a rappelé plusieurs cas d'intoxication par les badigeonnages au sublimé.

Ces derniers, nous en faisons abstraction, puisque le sérum a permis de supprimer heureusement les topiques pharyngés. Quant au premier fait, nous n'en avons pas observé d'analogue, bien qu'il soit arrivé souvent, dans les tubages difficiles, de nous servir d'instruments ayant été plongés quelques minutes dans la solution phéniquée à 5 o/o ; jamais il n'en est résulté le moindre inconvénient.

Action du sérum sur la phagocytose.

Avec M. le Dr Méry, nous avons examiné des coupes de fausses membranes à différentes heures après les injections, depuis cinq heures jusqu'à cent quatorze heures : elles appartenaient surtout à des diphtéries graves, pures ou associées. Nous allons les étudier au point de vue histologique et au point de vue bactériologique.

L'examen histologique avant et après l'injection ne nous a pas révélé de notables différences, sauf un développement de la leucocytose, qui s'accroissait au fur et à mesure qu'on s'éloignait du moment de l'inoculation : elle était toutefois plus marquée dans les membranes qui avaient déjà subi l'action du sérum. Cet afflux de leucocytes s'effectuait dès l'apparition de la moindre parcelle membraneuse à la surface des saniqueuses ; il augmentait si le traitement sérique avait été institué, quelle que soit l'issue de la maladie. Les globules blancs ne sont pas en amas isolés dans nos coupes, mais contenus dans les mailles du tissu fibrineux, qu'ils remplissent en plus ou moins grand nombre, selon le degré d'action de l'antitoxine.

Nous avons pu aussi examiner des coupes d'amygdales revêtues de leurs membranes : là encore, la leucocytose n'est pas en amas ; elle constitue des couches plus ou moins épaisses qui se prolongent jusque dans les membranes. Cependant nous n'avons pas vu la nappe purulente constatée chez les animaux par Gabritschewsky, l'afflux leucocytaire nous paraissant assez discret.

Au point de vue bactériologique, c'était la phagocytose qu'il était le plus intéressant de rechercher, bien que la

diphthérie soit une maladie par intoxication. Les bacilles se trouvent surtout dans les parties superficielles des membranes où on rencontre le Lœffler et le streptocope principalement, et souvent d'autres associations microbiennes, suivant les cas ; quelquefois le bacille diphthérique est presque seul. Ils s'infiltrant peu dans la profondeur où on en constate çà et là quelques rares amas, formant au contraire des groupes compacts à la surface de la membrane.

Quant à la phagocytose, nous avons rencontré des bacilles englobés *en petit nombre* ; c'était surtout dans des membranes appartenant à des malades qui ont guéri ; elle existe plutôt à la surface de ces membranes que dans leur profondeur. Les frottis sur lames nous ont donné des résultats plus nets ; les microbes se trouvent alors inclus en grande partie dans les leucocytes. D'ailleurs, d'après L. Martin, c'est ce dernier procédé qui permet le mieux de se rendre compte de la phagocytose, surtout lorsqu'on s'est servi de pellicules membraneuses qui se sont reproduites après l'ablation de membranes préexistantes, et lorsque le sérum a eu le temps d'agir pendant 24 heures.

De l'injection tardive dans les diphthéries graves.

Dans les diphthéries hypertoxiques, mortelles en deux ou trois jours, le sérum de Roux ne nous a point semblé avoir une influence aussi nette que dans les autres formes : même à doses massives de 100 centimètres cubes et plus, M. Variot n'a pas obtenu de résultats favorables.

Ce sont les seuls cas où l'antitoxine reste impuissante, cas très rares, heureusement, qui ont été au nombre de six, pendant neuf mois, au Pavillon.

Comme devant toute septicémie suraiguë, de quelque origine qu'elle soit, on est désarmé en face d'infections si graves; la lutte devient trop rapidement inégale et le malade succombe aux progrès effrayants de la maladie, par suite de l'accumulation de toxines des plus virulentes.

Nos malades se sont prolongés rarement au-delà de vingt-quatre heures au Pavillon; ils mouraient, la gorge remplie de membranes, les urines chargées d'albumine, le facies livide avec cou proconsulaire, en un mot avec les signes bien connus de l'intoxication diphtérique la plus intense, et sans que les injections aient amené aucune détente: tout au plus leur ont-elles procuré quelques heures de survie.

Cependant en injectant de très bonne heure, on pourra conserver l'espoir de voir guérir le malade, à condition d'inoculer des doses élevées de sérum; c'est grâce à ces doses que nous avons pu sauver une enfant, qui, sans cela, aurait succombé en peu de temps; nous en donnons l'observation plus bas.

Ne voit-on pas aussi certaines syphilis, d'emblée graves, résister à tous les traitements, même les plus intensifs. Et cependant cette maladie possède comme la diphtérie un agent thérapeutique spécifique.

Dans les diphtéries graves, pour lesquelles l'action du sérum est bien plus évidente que dans les formes bénignes, la guérison est à peu près assurée, si on les traite dès le début, et non pas si on attend, 5, 6 et même 8 jours avant d'injecter, comme nous l'avons observé

nombre de fois. Nous comptons 14 enfants qui sont morts d'intoxication, tardive comme l'ont prouvé les résultats de l'autopsie, les uns ont succombé en quatre ou cinq jours, la plupart après le huitième jour. Ils nous avaient été amenés trop tard; sans cette condition, ils auraient presque sûrement guéri.

L'histoire de tous ces malades est à peu près identique : après la sérothérapie, la gorge se détergeait en moins d'une semaine, la pâleur disparaissait en partie, l'infection semblait jugulée et on escomptait déjà une guérison certaine, quand, brusquement, au bout de 6, 8 ou 10 jours, la scène changeait : le pouls faiblissait, devenant irrégulier, arythmique, souvent le voile du palais se paralysait, des vomissements se montraient, qui ne tardaient pas à devenir incoercibles, l'amaigrissement faisait de grands progrès, les yeux se creusaient, le faciès était livide, les urines, de plus en plus rares, finissaient par se supprimer, et la mort survenait dans le collapsus, avec algidité, et absence de pouls. Cette terminaison avait lieu en un temps variable, mais qui ne dépassait pas un septénaire, après le début des symptômes d'intoxication.

C'est dans ces formes que nous avons vu survenir des accidents de collapsus cardiaque qui ont mis 10 de nos malades en danger de mort; quelques-uns ont réussi à s'en tirer; la plupart ont succombé dans la suite. Ils ont été pris de syncope, ou de cyanose avec disparition du pouls, au moment où ils se dressaient dans leur lit : ces accidents ont été conjurés à grand'peine, après avoir duré quelques heures.

Nous donnons ici l'observation résumée d'un de nos malades, enlevé en quelques jours par une diphtérie in-

tense tardivement traitée : les autres sont plus ou moins calquées sur celle-ci.

Maurice Mag..., 7 ans.

Malade *depuis cinq jours*, au dire des parents. Entre le 30 mai pour une angine qui donne le lendemain à la culture du Lœffler pur. Les amygdales énormes se rejoignent presque sur la ligne médiane, revêtues d'épaisses membranes gris-foncé qui débordent sur les piliers antérieurs : un îlot séparé se remarque sur la branche montante de la mâchoire gauche, en arrière des molaires ; voile et luette indemnes. Les ganglions sont très gros, entourés d'une atmosphère de périadénite qui déforme toute la région sous-maxillaire : c'est une ébauche du cou proconsulaire ; l'haleine est fétide. Facies plombé, état général médiocre. Un peu d'albumine dans les urines. Pouls faible. On injecte 20 centimètres cubes de sérum de Rou x.

Le soir, les membranes ont déjà subi l'influence du traitement ; elles ont blanchi, se sont épaissies, et l'îlot gingival est maintenant relié aux membranes amygdaliennes par un voile crémeux très mince.

31. — Etat général un peu remonté, pouls moins dépressible. Les membranes commencent à se décoller sur les piliers antérieurs et sur la gencive à gauche. Nouvelle injection de 10 centimètres cubes de sérum.

1^{er} juin. — Le détergement de la gorge est très prononcé, en même temps que le gonflement a notablement diminué : à droite, il n'y a plus qu'un voile peu épais à la surface de l'amygdale ; à gauche, le pilier antérieur et la gencive sont seuls dégagés.

La périadénite a presque disparu ; mais les ganglions restent encore engorgés.

L'enfant est affaibli, toujours bien pâle ; le pouls est aussi faible que la veille.

Troisième injection de 10 centimètres cubes (= 40 centimètres

cubes en tout) pour activer la chute des membranes à gauche.

2. — Etat général meilleur ; l'enfant reprend son entrain. Ganglions cervicaux très diminués de volume. A la surface des amygdales les membranes sont très minces et n'en recouvrent qu'une faible partie. Cependant le soir, agitation notable ; quelques vomissements alimentaires qui annoncent le début de l'intoxication.

3. — Du jour au lendemain, l'état s'est aggravé : prostration marquée ; facies très pâle ; le pouls est devenu irrégulier, arythmique. Néanmoins, la gorge est en bonne voie de guérison : les amygdales très réduites de volume n'offrent plus que quelques taches grisâtres disséminées. Vomissements fréquents. Caféine, éther, eau salée, en injections, inhalations d'oxygène.

4. — Pouls très faible se ralentit : vomissements incoercibles ; amaigrissement notable.

L'enfant reste couché en chien de fusil dans son lit insensible à tout. Urines très peu abondantes.

5. — Il décline de plus en plus. Pouls à peine perceptible. Refroidissement des extrémités.

Mort le 6 juin, à 10 heures du matin.

La température qui dépassait 38° de quelques dixièmes les deux premiers jours, s'est maintenue ensuite normale jusqu'à la fin. En outre, les urines ont toujours renfermé une certaine quantité d'albumine, qui, contrairement à ce qui s'est passé chez nos autres enfants, n'a pas augmenté dans les derniers jours. Il n'y a pas eu non plus de paralysie précoce du voile, que nous avons souvent remarquée au moment où débutaient les symptômes de l'intoxication aboutissant à la mort.

L'autopsie, dans ce cas, comme dans les autres, a été pour ainsi dire négative : les viscères étaient très pâles,

les reins volumineux et blanchâtres; pas de broncho-pneumonie. Il existait, du reste, chez nos 14 malades, des lésions de dégénérescence uniquement appréciables au microscope, résultat des altérations cellulaires provoquées par la toxine diphtérique.

Cet enfant a été assez rapidement emporté, tandis que les autres ont résisté davantage et ont survécu dix à douze jours après leur entrée au Pavillon. Tous ont donné le change par l'apparence de la guérison au moment de la disparition des membranes; puis l'état s'est aggravé tout d'un coup, pour aboutir en peu de temps au dénouement fatal.

La toxine diphtérique peut amener un tel état de dénutrition, accentuée encore par les vomissements, que chez un de nos malades le diagnostic de tuberculose avait été porté; il était devenu en peu de temps d'une maigreur squelettique : l'autopsie a infirmé cette complication.

Nous attirons l'attention sur trois symptômes qui annoncent l'évolution clinique de l'empoisonnement Lœfflérien, et apparaissent les premiers au moment de la pseudo-guérison du malade; ce sont : les vomissements, les douleurs abdominales et l'état de la peau du ventre. Ces signes ont fait rarement défaut, et nous les avons presque toujours vus associés chez les enfants qui sont morts quelques jours après d'intoxication.

Les vomissements étaient alimentaires et muqueux, survenant très peu de temps après les repas, ils devenaient rapidement incoercibles, et contribuaient à rendre la déchéance organique plus profonde.

Les douleurs abdominales, ordinairement contemporaines, consistaient en des coliques sourdes, sans local-

sations, qui tourmentaient à chaque instant les patients ; ceux-ci criaient à la moindre pression exercée sur l'abdomen.

La peau du ventre subissait enfin une modification particulière : elle semblait infiltrée, collée au plastron musculo-aponévrotique sous-jacent ; elle donnait une sensation d'œdème dur et de tension spéciale, et se plissait difficilement quand on pratiquait les injections indiquées en pareilles circonstances. Le ventre était en général très rétracté.

L'apparition de ces trois symptômes rend le pronostic des plus sombres. Sans doute les enfants qui les ont présentés n'étaient pas fatalement voués à la mort ; il n'en est pas moins vrai que nous avons vu se confirmer nos prévisions, sauf dans quatre cas où les enfants ont pu revenir à la santé grâce à l'énergie du traitement institué et aux doses élevées d'antitoxine injectées dès leur entrée, mais au prix d'une convalescence pénible.

L'histoire de l'un de ces enfants mérite d'être citée, vu l'état dans lequel nous l'avons vu. C'était un garçon de 7 ans, arrivé le 17 août, avec une angine à bacilles de Lœffler purs, des plus intenses, et qui datait de huit jours ; il n'avait reçu que 10 cc. de sérum en ville, et seulement la veille. On lui injecte en deux jours au Pavillon 40 cc. d'antitoxine. Il s'améliorait notablement, lorsque le 24, le pouls faiblit, devient presque insensible ; les vomissements se montrent très abondants ; la paralysie du voile apparaît sur ces entrefaites ; l'amaigrissement est très accentué. Son état semble désespéré jusqu'au 28, date à laquelle il se remonte notablement ; les vomissements se suppriment, le pouls devient moins faible, le cœur moins arythmique. Il allait de mieux en mieux,

contre toute attente, lorsque ses parents l'ont enlevé le 4 septembre en bonne voie de guérison ; il nous a été malheureusement impossible d'avoir de ses nouvelles ultérieurement. C'est l'enfant le plus intoxiqué que nous ayons vu se tirer d'affaire ; il a été entre la vie et la mort pendant trois jours.

Pourquoi le sérum, même à fortes doses, ne donne-t-il pas les mêmes résultats dans ces diphtéries graves injectées beaucoup trop tardivement que dans celles qui sont prises à temps ? Voici la raison : le mal est déjà fait, lorsqu'on intervient ; l'antitoxine, qui n'a aucune action rétroactive, agit sur la toxine en prévenant ses effets, mais non pas en réparant les lésions qu'elle a produites ; elle ne refait pas les cellules de nos organes tuées par le poison du Lœffler. Aussi de nouvelles injections de sérum en vue de remédier à cet état de choses seraient-elles tout à fait inutiles.

Si, malgré une sérothérapie tardive, on se trouve en présence d'altérations cellulaires incomplètes, parce que la résistance du sujet est considérable, ou que le bacille est relativement peu virulent, on peut espérer la guérison. L'antitoxine favorise alors la rétrocession de ces altérations ; mais celles-ci peuvent être si rapidement définitives qu'un retard de quelques heures peut devenir une question de vie ou de mort : c'est pourquoi au Pavillon nous n'attendions pas le résultat des cultures avant d'injecter, étant donné l'état dans lequel on nous a amené si souvent les malades.

En tout cas, le sérum de Roux, lorsque l'intoxication aboutit à la mort, nous a paru prolonger de plusieurs jours nos malades : sans ce traitement ils eussent été enlevés très rapidement, dans le cours même de leur

diphthérie, comme cela se voyait autrefois, et non après la disparition des fausses membranes.

Voici maintenant, comme contre-partie de la sérothérapie tardive, l'observation résumée d'une fillette qui a été traitée dès le second jour et qui n'a dû sa survie qu'à la dose énorme de sérum qui lui a été injectée ; elle en a reçu 90 centimètres cubes. C'est la diphthérie *la plus grave* que nous ayons vue guérir :

Marie M..., 8 ans, entre le 27 septembre.

Elle était allée passer ses vacances dans le Luxembourg avec toute sa famille. Un enfant meurt le 25 en trois jours de diphthérie toxique. Notre malade à son tour est prise à cette même date de mal de gorge, qui fait en vingt-quatre heures des progrès effrayants. Retour précipité des parents qui voyagent toute la nuit et nous amènent directement leur enfant au sortir de la gare.

Nous la voyons dans la matinée du 27 ; la gorge est encombrée d'épaisses membranes, qui ont un mauvais aspect et une apparence gangréneuse : elles tapissent les amygdales, la luette, d'où elles débordent largement sur le voile et les piliers antérieurs. Facies plombé ; ganglions énormes avec périadénite intense qui déforme la région sous-maxillaire ; fétidité notable de la bouche ; jetage nasal ; état général grave ; pouls assez faible. L'enfant respire difficilement à cause du gonflement pharyngé, malgré l'absence de croup.

On lui injecte d'emblée 30 centimètres cubes de sérum.

Le soir, quelques membranes se sont détachées sur les piliers, mais aussitôt reproduites. T. = 37,9.

28 septembre. — Nuit très agitée. L'état s'aggrave, la fétidité buccale augmente et devient atroce ; la gorge n'est pas détergée, les membranes ont à peine blanchi sous l'influence du sérum. Nouvelle injection de 30 centimètres cubes d'antitoxine.

— Résultat de la culture : Loeffler et quelques streptocoques.

Le soir : l'enfant est déprimé, et le pouls à peine sensible.
T. = 38,2.

29. — Très légère amélioration ; le pouls s'est remonté, les membranes se sont un peu tuméfiées, sans se décoller, le gonflement pharyngé et la périadénite ont cédé en partie. Le soir, les membranes commencent à se décoller sur les piliers et le voile. Apyrexie. Troisième injection de 10 centimètres cubes de sérum.

30. — Le voile et les piliers antérieurs sont détergés, mais présentent une muqueuse ulcérée qui le soir sera recouverte de nouveaux exsudats. — Le pouls est assez vibrant. L'apyrexie se maintient. Les membranes s'amincissent sur les amygdales qui sont très réduites de volume ; la fétidité est très atténuée.

Quatrième injection (10 centimètres cubes).

1^{er} octobre. — Epistaxis nocturnes, pas très abondantes. Le détergement est très lent ; les piliers antérieurs cependant ne présentent plus de membranes, qui, partout ailleurs, ont repris leur aspect sphacélique. — Adénopathies cervicales à peu près disparues. L'enfant est plus gaie et le pouls n'est pas trop faible. — *L'albumine* apparaît dans l'urine en petite quantité.

2. — Les amygdales commencent à se dégager ; mais la luette reste encore engainée, avec un mince prolongement membraneux sur le voile. Les bruits du cœur deviennent arythmiques et prennent un timbre métallique.

3. — Il ne reste qu'un voile opalin à tendances légèrement ulcéreuses sur les tonsilles, la luette et le voile. Celui-ci commence à se paralyser : la voix devient nasonnée.

Dernière injection de 10 centimètres cubes de sérum.

Toujours même quantité d'albumine (environ 0,40 cg).

4. — Gorge complètement détergée. Etat général satisfaisant. — Le pouls est encore un peu faible. — Culture : bacilles courts et streptocoques.

5. — Le poulx est comme la veille, avec quelques irrégularités en plus. L'enfant a notablement maigri.

8. — La température s'élève légèrement le matin (38,3) langue saburrale.

Rien au poumon. — Au cœur: bruits encore irréguliers et toujours métalliques.

9. — L'enfant est plus déprimée: la paralysie du voile s'accroît. Diarrhée ocreuse abondante, qui cède rapidement au calomel: c'est une petite infection intestinale sans importance.

11. — Amélioration notable. Le poulx est toujours aussi dépressible.

16. — Le poulx se remonte sensiblement, les couleurs sont revenues.

20. — Il n'y a plus que des traces d'albumine. La paralysie du voile s'efface progressivement. Au moment où nous remettons notre thèse à l'impression 27 octobre, l'enfant reste toujours dans un état assez sérieux; le poulx est encore faible; elle a maigri notablement; l'albumine persiste; son état répond un peu à ce qu'Eubner a appelé le « marasme diphtérique ».

•

Comme conclusion, nous ne saurions trop approuver les indications que donne M. Roger dans sa communication au congrès de Nancy, au sujet de la précocité du traitement: « L'intervention hâtive, dit-il, a le double avantage de combattre la maladie, alors que l'intoxication n'est pas prononcée, et que les infections secondaires n'ont pas pris un développement dangereux..... Chez l'adulte, deux cas se présentent: ou bien l'angine a les caractères indiscutables de la diphtérie: dès lors on injecte le sérum sans attendre et on fait la culture; ou bien l'an-

gine a l'aspect d'une angine herpétique ; on fera la culture, et si le lendemain on trouve le bacille de Löffler, on recourra à l'injection.

« Chez l'enfant, il faut agir plus activement ; c'est chez lui, en effet, que la diphtérie est une maladie grave : c'est chez lui qu'il faut tâcher, dès le début, d'enrayer la marche du processus et sa propagation vers le larynx... Aussi dès qu'on aura le moindre doute, devra-t-on avoir recours aux injections de sérum ; les quelques inconvénients que peut avoir la sérothérapie, les quelques accidents qu'elle peut provoquer, ne sont rien auprès de la nécessité d'agir vite et tôt. Attendre le résultat des cultures, serait perdre un temps précieux, d'autant plus qu'il arrive parfois qu'aucune colonie n'est développée au bout de 12 et même de 24 heures.

« En résumé, chez un enfant ayant les signes cliniques de l'angine diphtérique, et à plus forte raison du croup, il faut appliquer la sérothérapie *immédiatement* ; mais dans les cas d'angine pseudomembraneuse, ayant les caractères de l'amygdalite herpétique, ne ressemblant pas cliniquement à la diphtérie, on pourra le plus souvent attendre le résultat des cultures, et pour peu qu'on ait une certaine expérience de la diphtérie, on verra l'examen bactériologique confirmer les données de l'observation... Les résultats les meilleurs sont ceux qu'on obtient dans le traitement de la diphtérie laryngée ; c'est là véritablement qu'on a des succès merveilleux ».

La nécessité des inoculations précoces est nettement posée en principe par M. Talamon, qui dans la *Médecine moderne*, à propos de la statistique américaine de 1895, affirme que la sérothérapie pour être utile doit être pratiquée dans les trois premiers jours : car à partir du

quatrième, la mortalité s'élève à $1/5$ et au cinquième jour à plus d'un tiers.

M. Roger indique à peu près la même proportion, d'après les statistiques allemandes :

Traitement commencé	Mortalité
1 ^{er} jour	5,4 0/0
2 ^e	6,7 —
3 ^e	10 —
4 ^e	14 —
5 ^e	23 —
6 ^e	28 —

La certitude de guérison des diphtéries traitées dès les premiers jours est établie aussi bien en France que dans les autres pays ; elle ressort également de l'ensemble des communications faites au congrès de Munich en 1895. L'injection précoce supprime en effet l'envahissement des muqueuses voisines et notamment du larynx, très souvent aussi les complications secondaires, telles que l'albuminurie, la paralysie, etc ; elle diminue les chances d'intervention dans le croup et d'infections secondaires, enfin augmente la résistance en cas d'associations microbiennes ou morbides.

Le sérum dans les angines non diphtériques. De l'innocuité du sérum de Roux.

Nous avons reçu du 1^{er} février au 20 octobre 104 malades qui, à l'ensemencement de la gorge, n'avaient pas de bacilles de Loeffler, pas même de bacilles courts. Il y avait

dans ce nombre des angines à streptocoques, à coli-bacilles, à cocci banals, des broncho-pneumonies sans exsudats tonsillaires, mais présentant du tirage qui nécessitait une intervention, des gripes, des rougeoles, des scarlatines, etc. Tous ces enfants ont reçu à l'entrée 10 à 20 centimètres cubes de sérum selon l'âge. La plupart ont guéri, sans aucun incident, quelques-uns après avoir présenté des éruptions insignifiantes : ceux qui sont morts, ont succombé à leur infection ou aux complications pulmonaires pour lesquelles ils entraient au Pavillon, et sans que le sérum puisse être soupçonné d'avoir produit le moindre accident sérieux.

Celui-ci n'a aggravé en rien les affections, qui ont suivi leur cours régulier ; mais il n'a eu sur elles aucun des effets si remarquables que l'on observe dans la diphtérie ; par conséquent, action nulle sur les exsudats amygdaliens, sur l'état général, l'albuminurie, les infections surajoutées, etc.

Voilà donc 104 malades chez lesquels le sérum de Roux s'est montré absolument inoffensif, et cependant son emploi était contre-indiqué, puisque ce n'était pas de la diphtérie. Nous citerons même le cas de la petite Juliette B... âgée d'un an, qui a reçu dans la nuit du 4 mai pour une angine reconnue le lendemain d'origine non diphtérique, 20 centimètres cubes de sérum sans en ressentir le moindre effet fâcheux : nous l'avons fait revenir douze jours après son entrée et l'avons retrouvée en excellente santé.

En présence de pareils faits, nous ne comprenons pas l'appréhension qu'inspire le sérum, dont nous reconnaissons hautement l'innocuité. Cette appréhension a eu pour point de départ les interprétations mal-

heureuses que l'on a données à plusieurs observations célèbres relatant la mort après la sérothérapie et accusant celle-ci du dénouement fatal, en vertu de ce principe : *post hoc, ergo propter hoc*. Elles ont eu ce résultat déplorable de jeter le désarroi dans l'esprit de certains praticiens qui n'osent plus inoculer le sérum qu'à la dernière extrémité, ou lorsque le tirage est déjà établi, c'est-à-dire beaucoup trop tard. Cette injection tardive n'empêche pas une catastrophe, et l'échec est souvent alors imputé au sérum, au lieu de l'être au développement de la maladie. Que d'existences eussent été épargnées, si on avait traité les malades à temps !

Nous n'avons pas dans l'arsenal thérapeutique tant de médicaments spécifiques, pour que l'on ne doive pas avoir pleine confiance dans un moyen qui a fait universellement ses preuves, et qui paraît bien supérieur à la quinine dans l'impaludisme, à l'iodure de potassium et même au mercure dans la syphilis.

Tous ces enfants porteurs d'angines non diphtériques, sont restés quelques jours dans le service, exposés à la contagion sans être contaminés ; seul le jeune Jean M... âgé de 3 ans, atteint d'une streptococcie pharyngée très grave, vraisemblablement d'origine postscarlatineuse, avec péricardite, a dû à son mauvais état général de contracter au bout d'un mois la diphtérie. Cet enfant entre le 20 mars profondément infecté : il reçoit comme tous les entrants 20 centimètres cubes de sérum. La température se maintient d'abord en plateau à 40°, puis avec des oscillations irrégulières, pendant 15 jours ; l'état général reste toujours sérieux ; c'est le tableau classique des streptococcies graves. Puis des abcès se forment, dont la suppuration s'éternise et s'accompagne de vastes décolle-

ments, comme dans la pyémie, et sans que le sérum soit en cause dans leur production. La rougeole vient le 17 avril compliquer la situation déjà grave ; l'enfant se cachectise progressivement. Le 19, il reste encore un enduit opalin au fond des ulcérations amygdaliennes, qui à l'ensemencement, donnent maintenant du Löffler associé au streptocoque (lequel existait seul à l'entrée) ; pyodermites, fièvre hectique. Le 29 avril, la gorge, malgré l'absence de fausses membranes, donne à la culture du Löffler pur en abondance. Le 2 mai, l'enfant se met à tirer brusquement dans la soirée, malgré l'injection de 15 centimètres cubes de sérum de Roux dans la matinée ; on est bientôt obligé de le tuber et il meurt le 5 mai de broncho-pneumonie. Dans le cours de cette streptococcie on avait injecté 50 centimètres cubes de sérum de Marmorek dont l'effet a été absolument nul.

Le pouvoir préventif conféré par le sérum a, dans ce cas, duré quatre semaines ; il est vrai que la contagion a été favorisée par l'infection si intense du début et la déchéance organique qu'elle avait entraînée.

DEUXIÈME PARTIE

LE SERUM DE ROUX ET LES COMPLICATIONS DE LA DIPHTÉRIE

« Les accidents consécutifs à la diphtérie sont beaucoup plus rares chez les malades traités par le sérum », dit M. Roux, dans sa communication au Congrès de Budapesth ; et nous ajoutons que les complications résultant d'associations microbiennes ou morbides sont beaucoup moins meurtrières qu'autrefois : c'est ce que nous allons étudier dans cette seconde partie.

Le sérum dans les diphtéries avec associations microbiennes.

Nous avons eu en général dans les diphtéries bactériologiquement associées une mortalité bien plus considérable, qui est montée, surtout pendant l'hiver, à plus du double de celle des diphtéries pures, sans descendre au-dessous de 30 o/o. Cette augmentation de la léthalité a d'ailleurs été signalée par la plupart des auteurs.

Prenons, par exemple, l'association la plus fréquente,

la streptodiphthérie : lorsqu'on en suit l'évolution, l'action spécifique du sérum de Roux permet cliniquement de faire la part de ce qui appartient à la diphtérie et de ce qui relève du streptocoque. La première guérit rapidement, les membranes de la gorge se détergent en quelques jours, tandis que la streptococcie évolue parallèlement pour son propre compte, persistant plus ou moins longtemps, et se manifeste notamment dans le pharynx par des exsudats ulcéreux de longue durée. L'organisme, débarrassé du Löffler, doit lutter contre l'infection streptococcique ; mais il est en état de bien meilleure résistance et il en fait plus facilement les frais ; il offre des moyens de défense beaucoup plus nombreux, qui augmenteront d'une façon notable les chances de guérison. Et c'est déjà un énorme progrès, que, dans les diphtéries associées, naguère d'un pronostic si mauvais, la sérothérapie ait permis de sauver la moitié des malades, la mortalité baissant de 70 ou 80 o/o à 30 ou 40 o/o.

Les associations avec le *staphylocoque*, pas très communes, nous ont paru avoir plus de tendance à provoquer de la broncho-pneumonie, qui nous a enlevé deux enfants sur quatre décès en tout.

L'association avec le *colibacille* s'est présentée chez quelques enfants, particulièrement pendant la saison chaude ; elle s'est terminée heureusement, sauf chez deux malades qui, fait à noter, ont eu de la diphtérie prolongée ; et ce sont les deux seuls cas que nous en ayons observés. Il faut ajouter aussi que le streptocoque n'a pas été étranger dans cette terminaison fâcheuse, renforçant ainsi la virulence du colibacille.

L'association avec le *pneumocoque*, très peu fréquente, s'est montrée assez meurtrière ; c'est par complication

pulmonaire, quelquefois accompagnée d'épanchement pleural, que la mort est survenue chez trois enfants.

L'association avec le *streptocoque* est de beaucoup la plus fréquente et la plus dangereuse : elle a entraîné la mort une fois sur quatre dans les angines, une fois sur deux dans les croups opérés ; la plupart de nos malades sont morts soit de streptococcie rapide ou lente, soit plutôt de broncho-pneumonie, trois enfin de pleurésie purulente. Le dénoûment a été assez prompt en cas de complications pulmonaires ou pleurales ; mais un certain nombre de ceux qui ont succombé à l'intoxication, après avoir longtemps résisté, quelques-uns pendant des mois, ont présenté parfois des suppurations interminables, puis se sont cachectisés, et sont morts dans le marasme.

Dans la streptodiphthérie, il était facile de voir l'action du sérum contrebalancée par la streptococcie concomitante : c'est ainsi que les membranes de la gorge se détérgeaient plus lentement que dans la diphthérie pure, laissant après leur disparition un enduit gris-foncé térébrant, entouré d'un liseré carminé, et qui recouvrait les ulcérations des amygdales et des piliers antérieurs, faites comme à l'emporte-pièce ; cet enduit si caractéristique persistait quelquefois plus de quinze jours. La fétidité et l'odeur sphacélique de la bouche, très fréquentes dans cette variété d'angines, ne cédaient guère avant trois ou quatre jours ; c'étaient les lavages au chloral qui les combattaient de la manière la plus efficace.

Les ganglions diminuaient moins vite de volume, et restaient encore très gros huit jours après le traitement sérique. La température, ordinairement élevée, se maintenait en plateau dans les environs de 40 ou de 39°, ou présentait de grandes oscillations irrégulières, puis baissait lentement,

mais sans présenter ces défervescences si précoces que l'on observe dans les diphtéries pures. L'albuminurie disparaissait moins rapidement ; nous l'avons vue atteindre des chiffres colossaux, jusqu'à 18 grammes par litre, mais d'une façon passagère. Le jetage nasal, la stomatite et les plaques diphtéroïdes des lèvres étaient très rebelles et duraient longtemps encore pendant la convalescence.

Le sérum et les associations morbides de la diphtérie.

Le sérum de Roux ne nous a paru avoir aucun effet fâcheux dans deux cas d'affection cardiaque, une insuffisance mitrale et une péricardite d'origine scarlatineuse, qui ont continué à évoluer sans subir de nouvelle poussée.

De même dans les dermatoses, eczémas séborrhéïques, prurigos de Hébra, etc., nous n'avons observé aucune recrudescence de la maladie, malgré la tendance congestive des agents sérothérapiques du côté des téguments.

Rougeole. — La rougeole aggrave singulièrement le pronostic de la diphtérie, surtout lorsque celle-ci, envahissant le larynx, a nécessité une intervention. Le sérum, qui agit si efficacement sur le bacille de Loeffler, est impuissant dans la lutte contre les germes dont le virus rubéolique exalte la toxicité : c'est alors la porte grande ouverte à toutes sortes de complications, principalement du côté des voies aériennes. C'est ce qui explique l'énorme mortalité que nous avons eue en février et mars, dans la diphtérie associée à la rougeole : sur

quatorze enfants, douze ont succombé, la plupart à la broncho-pneumonie.

Lorsque cette affection survenait pendant la convalescence de la diphtérie, le malade, guéri grâce au sérum, venait facilement à bout de sa nouvelle maladie, à moins qu'il n'eût été trop gravement atteint par une streptococcie coïncidant avec le bacille de Loeffler, le terrain était alors trop affaibli pour résister à une rougeole intercurrente.

Scarlatine. — La scarlatine associée à la diphtérie s'est montrée moins meurtrière ; nous n'avons perdu que 3 enfants sur 15, tous les trois atteints de streptodiphtéries graves.

Lorsqu'elle est venue après la guérison de la diphtérie, elle a trouvé un organisme résistant, si ses moyens de défense n'avaient pas été éprouvés par une infection antérieure surajoutée.

La *varicelle* n'a été chez trois enfants qu'un incident sans importance, bien qu'elle ait compliqué l'évolution de diphtéries sérieuses.

Coqueluche. — Nous n'avons eu aucun décès de diphtérie survenant au cours de la coqueluche : les cinq enfants qui présentaient cette association, ont rapidement guéri de leur angine, deux même de leur croup, et sans que ces derniers aient craché leur tube dans les secousses de toux. Bien mieux, dans un cas, le tubage, fait à remarquer, a diminué puis fait cesser les quintes en 10 à 12 jours, la malade sortant guérie en moins d'un mois : elle était entrée à la période d'acmé de sa coqueluche qui datait de 15 jours, et n'avait pas d'adénopathie bronchique. Nous

n'avons observé chez nos cinq enfants qu'une recrudescence de la bronchite, avec expectoration abondante : une fois, nous avons vu se déclarer une bronchopneumonie qui a parfaitement guéri malgré le pronostic des plus sombres qui avait été porté.

Tuberculose. — C'est une fâcheuse complication pour un tuberculeux de contracter la diphtérie, car il a été reconnu que la sérothérapie dirigée contre elle donne, comme la tuberculine, un coup de fouet aux lésions pulmonaires : de nombreuses communications ont établi ce fait ; citons entre autres celles de MM. Sevestre, Roux, Variot, Bezard. Et cependant chez un grand nombre d'enfants ces lésions sommeillaient, avec tendance à la guérison spontanée : il a suffi d'une quantité minime de sérum pour les réveiller, avec l'aide des infections secondaires.

En huit mois, nous relevons onze fois dans nos autopsies la tuberculose, particulièrement sous la forme de broncho-pneumonie, dans laquelle, à côté de noyaux anciens caséeux ou même fibreux, siégeant dans le poumon ou les ganglions bronchiques, on constatait des blocs récents hépatisés, grisâtres, plus rarement des granulations miliaries. De ces onze malades, cinq ont été tubés, dont un en pleine rougeole, deux autres trachéotomisés : les quatre derniers avaient des angines graves. On voit donc que c'est principalement dans le croup opéré qu'on observe la terminaison fatale chez les tuberculeux. Il n'est pas besoin d'insister sur l'explication de ce fait : la diphtérie des voies aériennes s'accompagnant si facilement d'infections secondaires donne une virulence particulière au bacille de Koch, qui étend ses ravages à tout ou partie des poumons.

Nous avons eu encore quatre autres enfants, qui, revus

après leur sortie au bout de cinq à six semaines, nous ont été ramenés en mauvais état : ils faisaient nettement de la tuberculose subaiguë et n'ont pas dû survivre plus de deux ou trois mois. Sur ce nombre, deux encore avaient été tubés. Et nous ne pouvons ajouter à ce chiffre les malades qui ont pu mourir tuberculeux et que nous n'avons pu autopsier, et ceux qui, perdus de vue, ont versé ultérieurement dans la phthisie.

Il ne s'ensuit pas que fatalement le sérum de Roux entraîne une poussée congestive dans tout terrain porteur de bacilles de Koch ; nous avons observé en effet quatre enfants chez lesquels le sérum n'a présenté aucune influence fâcheuse. Sur ces quatre malades, il y avait deux coxalgiques, dont un porteur d'abcès froid, les deux autres atteints de lésions paraissant tuberculeuses au point de vue clinique ; l'un de ces derniers a même eu une splénopneumonie droite dont il a parfaitement guéri. Ils sont sortis du Pavillon en bon état de santé.

Jamais nous n'avons constaté d'hémoptysie chez aucun malade : ce phénomène est d'ailleurs rare chez les tuberculeux du premier âge.

Doit-on exclusivement incriminer le sérum dans ce coup de fouet qu'il a été accusé de donner aux lésions tuberculeuses ? Il nous semble que l'infection diphtérique et les agents pathogènes qu'elle met en œuvre, doivent avoir également une large part. En effet, cinq de nos malades sont morts en moins de vingt-quatre heures de bronchopneumonie reconnue anatomiquement tuberculeuse ; il est difficile de voir dans ce fait l'influence de la sérothérapie ; c'est l'infection diphtérique qui seule, a permis aux lésions déjà anciennes de se développer.

Bronchopneumonie. — La bronchopneumonie reste actuellement le gros point noir des statistiques de diphtéries, et si elle est moins fréquente depuis l'emploi de la sérothérapie, cela tient à ce que l'organisme se défend mieux contre les agents virulents qui pullulent dans les voies aériennes, sa résistance étant accrue par l'antitoxine qui augmente la vitalité des phagocytes.

Une grande partie des décès survenus au Pavillon sont dus à la bronchopneumonie, dans la proportion de plus de moitié, et cette mortalité a sévi particulièrement sur les croups opérés. Cette énorme proportion tient, en dehors des infections secondaires, au mauvais état des enfants qui constituent la clientèle des hôpitaux, malades depuis plusieurs jours et vivant dans de mauvaises conditions d'hygiène ; ils nous arrivaient beaucoup trop tard pour que le sérum ait une action efficace, et presque toujours ils nous étaient amenés lorsque les phénomènes laryngés exigeaient une intervention immédiate. Pendant les quatre, cinq et six jours où on avait laissé les enfants aux prises avec leur diphtérie, la maladie avait gagné du terrain ; des infections secondaires s'étaient développées se propageant aux poumons, grâce à l'extension de la bronchite membraneuse, et le sérum se heurtait souvent à des lésions irrémédiables, qui compromettaient ses heureux effets.

Chez les nourrissons, la bronchopneumonie a été presque foudroyante ; un grand nombre d'entre eux se présentaient le matin avec un peu de fièvre ; ils montaient à 40° le soir et mouraient dans la nuit ou le lendemain avec des foyers d'hépatisation survenus brusquement, et constatés à l'autopsie.

Avant deux ans, les malades souvent ne restaient pas

24 heures dans les salles; nous en comptons plus de 20 qui sont morts en moins de 48 heures sur une cinquantaine de bronchopneumonies.

Les enfants plus âgés résistaient mieux et succombaient dans un laps de temps, variable selon la gravité du croup et la précocité de la sérothérapie mais qui ne dépassait guère cinq ou six jours, quand ils n'entraient pas déjà porteurs de foyers de bronchopneumonie.

Dans plusieurs cas, le tubage répété a paru avoir une certaine influence sur la production de la bronchopneumonie; aussi ne partageons-nous pas l'opinion des auteurs qui pratiquent l'écouvillonnage du larynx, car les cathétérismes réitérés de cet organe peuvent l'irriter et exposent à produire des phénomènes d'inhibition mortels. C'est déjà bien assez en cas de spasme prolongé ou de rejets du tube, d'être dans l'obligation de replacer plusieurs fois cet instrument.

Mais c'est encore la trachéotomie qui favorise le mieux l'infection pulmonaire, comme autrefois; on conçoit, en effet, que le traumatisme, l'entrée directe des germes, le mauvais état général, facilitent leur pénétration jusque dans le poumon. Actuellement cette opération n'est qu'un pis-aller du tubage; nous la pratiquons toujours après plusieurs tentatives d'intubation: voilà pourquoi nos résultats personnels ne valent guère mieux que ceux que nous avons obtenu en 1893, lorsque nous étions interne dans cet hôpital et qui atteignaient à peine le quart des guérisons. Cette année sur 13 trachéotomisés, 10 sont morts dont 7 de bronchopneumonie, les 3 autres d'intoxication.

Cependant, il ne faudrait pas croire que l'issue soit constamment fatale pour toute bronchopneumonie: nous

en comptons 14, dont 6 très graves, qui ont guéri, le sérum ayant été injecté assez à temps pour permettre aux malades de faire face à cette complication. Les uns — c'étaient les plus atteints — ont présenté de vastes foyers qui ont évolué en plus d'une semaine; leur état a été maintes fois désespéré; ils ont pu guérir avec l'aide des bains froids sinapisés rigoureusement donnés. Les autres ont fait des poussées congestives qui s'effaçaient en quelques jours; chez l'un d'eux, à cette poussée, a succédé un épanchement pleural, qui, au bout d'un mois, était complètement résorbé. Ajoutons enfin que ces accidents pulmonaires s'étaient déclarés après l'entrée des malades, alors que le sérum avait déjà efficacement agi: ils avaient été traités à temps, voilà la cause principale de leur guérison; tandis que ceux qui nous arrivaient porteurs de lésions bronchopneumoniques, ont succombé pour la plupart.

*Action du sérum de Roux sur les complications directes
de la diphtérie.*

Si le sérum de Roux n'a d'autre effet sur les associations bactériennes ou morbides de la diphtérie que celui de mettre l'organisme en état de meilleure résistance et d'atténuer ainsi les assauts des agents virulents contemporains du bacille de Loeffler, il possède en revanche une action manifeste sur les complications directes de la maladie, savoir l'extension des fausses membranes aux muqueuses voisines et la paralysie diphtérique.

Nous avons déjà parlé de l'extension des membranes

aux muqueuses dans la première partie, à propos des effets cliniques du sérum. Nous allons étudier ce qu'est devenue la paralysie depuis l'emploi de la sérothérapie.

Paralysie diphtérique. — Nous avons pu suivre en neuf mois 256 malades après leur guérison, les uns ayant passé un mois et plus au Pavillon, le plus grand nombre nous ayant été ramenés pendant leur convalescence, et seulement à partir du vingt-cinquième jour qui suivait leur entrée, au plus tôt. Comme nous éliminons ceux qui ne se trouvaient pas dans ces conditions, nous pouvons admettre comme terme moyen de l'examen la cinquième ou la sixième semaine. En outre, nous n'avons retenu dans ce total que les enfants qui ont eu la diphtérie bactériologiquement constatée, éliminant tous ceux dont la culture n'avait révélé que le bacille court.

Nous avons observé 43 cas de paralysies, soit 17 o/o, que nous diviserons en précoces et tardives, selon leur époque d'apparition.

Paralysies précoces. — Les paralysies précoces au nombre de douze, appartiennent, excepté deux, à des diphtéries très graves, trois fois associées au streptocoque; nous relevons 4 décès chez les enfants qui les ont présentées. Ces 10 malades — nous passons sous silence les deux enfants qui ont été les moins atteints — ont offert des troubles cardiaques inquiétants à ce point que le pronostic a été désespéré pendant quelques jours : ce n'est qu'avec un traitement énergique, caféine, oxygène, éther, sérum artificiel à hautes doses, que nous avons pu, contre notre attente, en voir survivre six.

Nous n'avons observé comme paralysie précoce que

celle du voile du palais ; elle débutait du cinquième au onzième jour après le traitement, en général au bout d'une semaine, au milieu des signes de l'intoxication dont nous avons parlé (Dans un des deux cas les moins sérieux nous l'avons vue apparaître le troisième jour, après que le sujet eût été détubé).

Tous ces enfants nous étaient arrivés profondément intoxiqués, la gorge encombrée de membranes, malades depuis cinq, six et même huit jours, au dire des parents ; on conçoit que les lésions provoquées par la toxine aient été irrémédiables au moment de l'intervention, causant la mort dans $\frac{2}{5}$ des cas. Ce qu'il y a de particulier, c'est que nous ne relevons chez eux que des angines ; la diphthérie, pour être exclusivement pharyngée, n'en a pas moins été terrible dans ses manifestations. Elle nous a donné des alertes des plus sérieuses sous forme de collapsus cardiaque. Presque tous ont eu de la myocardite d'une façon intense ; l'un d'eux a succombé en 26 heures aux phénomènes du côté du cœur, qui avaient débuté comme chez les autres, au moment où il se dressait dans son lit.

Pendant l'évolution de ces phénomènes cardiaques, ou quelquefois avant leur apparition, la paralysie du voile se montrait ; mais ce n'était qu'un incident bien secondaire en face du syndrome bien autrement grave de l'intoxication générale retentissant sur le cœur. Elle a duré longtemps, persistant de quatre à six semaines pour aboutir à la guérison.

Sur les quatre décès signalés plus haut, trois sont dus à l'empoisonnement Lœfflérien ; ils sont survenus en une douzaine de jours, et moins d'une semaine après le début de la paralysie.

Nous relevons, en outre, parmi nos décès, quatre autres enfants, très gravement atteints, qui sont morts subitement le lendemain de leur entrée; trois d'entre eux n'avaient pas deux ans: ils n'ont présenté aucun phénomène paralytique pendant leur court séjour dans le service.

Paralysies tardives. — Les paralysies tardives, au nombre de 31, n'ont donné aucun décès, bien que, chez deux enfants, nous ayons constaté vers le quinzième jours des accidents cardiaques aussi intenses que ceux dont nous venons de parler. Elles ont été le plus souvent localisées, atteignant alors, soit le voile, soit les yeux, soit les membres inférieurs; quelquefois elles ont envahi plusieurs organes successivement.

Elles débutaient entre quinze jours et cinq semaines à partir de l'entrée du malade, en moyenne vers le vingtième jour, rarement plus tôt. L'âge a eu peu d'influence sur leur apparition; toutefois, nous les notons exceptionnellement avant deux ans.

Leur durée nous a paru des plus variables; nous n'avons pu l'apprécier que dans la moitié des cas. C'est la paralysie oculaire qui a cédé le plus rapidement; puis la paralysie du voile, que nous avons vue plusieurs fois disparaître en moins de quinze jours; la paraplégie a été la plus tenace en général. Quand ces paralysies s'associaient, les phénomènes se prolongeaient longtemps, et chez une fillette de trois ans, atteinte de streptodiphthérie très intense, l'évolution a duré environ trois mois, par suite de l'invasion successive du voile, des membres inférieurs, puis des yeux; la guérison a été complète sans alerte du côté du cœur. C'est le cas le plus grave que nous avons rencontré parmi les paralysies tardives.

Voici la liste de ces paralysies :

Paralysie du voile	11
Paraplégie	7
Paralysie oculaire : 3 ^e paire	1
— — accomodation	3
Paralysie du voile et oculaire	3
Paraplégie et paralysie du voile	3
Paraplégie et paralysie dorsale	1
Paraplégie, paralysie oculaire et du voile	1
Collapsus cardiaque sans paralysie	1

Nous ne les avons constatées, sauf trois, que dans des diphtéries sérieuses, surtout avec associations bactériennes, et plus particulièrement après les croups opérés. La plupart de ces enfants ont été injectés tardivement, après trois ou quatre jours de maladie, et souvent plus, d'après la déclaration des parents. Dans ce cas, la toxine, se diffusant rapidement, allait impressionner les nerfs périphériques et la lésion était acquise lorsqu'intervenait la sérothérapie, qui n'en pouvait prévenir la manifestation ultérieure : aussi de nouvelles injections eussent été inutiles et impuissantes à refaire des cellules nerveuses dégénérées.

Voilà encore une des conséquences du traitement tardif, et nous pensons que la paralysie deviendra exceptionnelle, lorsque l'injection sera faite au début dans les diphtéries graves.

Nous ne comptons pas dans ce chiffre de 31 paralysies, les quelques enfants, qui pendant 2 ou 3 jours ont rendu des liquides par le nez, comme dans certaines angines intenses, très inflammatoires. Nous ne voyons là qu'un trou-

ble musculaire passager dû à l'irritation locale de la muqueuse, largement revêtue de membranes. Nous avons constaté parfois cette inertie transitoire dès les premiers jours, et même chez deux ou trois malades à leur entrée au Pavillon : deux fois, la paralysie précoce du voile a succédé à ce symptôme.

Cette proportion de 17 o/o est supérieure aux statistiques fournies jusqu'ici, et qui accusent seulement 10 à 12 o/o. La seule raison en est dans le retard apporté à l'application de la sérothérapie ; presque tous les enfants qui sont arrivés au début de leur affection, ont été préservés de la paralysie. En outre, comme la majeure partie de ces paralysies a été en rapport avec la gravité de la diphtérie, cela explique pourquoi elles semblent plus fréquentes qu'autrefois ; le sérum a surtout rendu des services dans les cas graves qui guérissent maintenant en grand nombre, et qui se trouvent ainsi exposés aux accidents de la convalescence.

TROISIÈME PARTIE

DES ACCIDENTS IMPUTÉS AU SÉRUM DE ROUX

Le sérum de Roux provoque des réactions que nous avons étudiées dans la première partie de ce travail au point de vue physiologique ; il nous reste à examiner celles qui sont classées sous le nom d'accidents postsérothérapiques, accidents cutanés et viscéraux que nous n'avons jamais vus acquérir une intensité inquiétante.

Nous examinerons successivement ce qui a été imputé au sérum : les abcès, la diarrhée glaireuse, les adénopathies, les arthralgies, les éruptions ; nous avons ajouté la vulvite, qui, dans quelques cas, nous a paru nettement liée à ce traitement.

Disons tout d'abord que ces accidents ont eu peu de retentissement sur l'état général, sauf un peu de prostration pendant la période fébrile, lorsqu'elle existait ; ce symptôme s'effaçait dès leur disparition. Jamais nous n'avons vu nos malades rester pâles et fatigués après leur guérison, même dans le cas où la durée s'est prolongée 15 jours.

Abcès. — Sur un millier environ d'injections faites de février à octobre, nous relevons quatre abcès, tous insigni-

fiants: deux contenaient du staphylocoque, et semblaient dus à une faute d'antisepsie; une fois, le sérum, qui, à la fin de février, a provoqué chez plusieurs enfants de l'irritation, a paru en être la cause, car le pus était stérile, enfin, dans un cas d'angine à streptocoques, le lien d'incubation a semblé devenir un appel pour ces microbes.

Diarrhée glaireuse. — Nous avons observé très rarement ce symptôme, à peine cinq ou six fois; il est survenu vers l'époque classique des éruptions tardives, c'est-à-dire vers le dixième ou le treizième jour. La diarrhée, peu abondante (3 ou 4 selles) consistait en gros filaments muqueux et opaques, mélangés aux matières fécales, et disparaissait ordinairement en un ou deux jours: elle s'est accompagnée souvent d'un léger état saburral.

Adénopathies. — Nous n'avons noté de poussée ganglionnaire qu'une fois; c'était dans une diphtérie peu intense: très éphémère, elle a coïncidé avec une éruption rubéoliforme du douzième jour et les ganglions n'ont pas atteint le volume d'une noix.

Vulvite. — Le sérum est-il susceptible de renforcer la virulence du gonocoque saprophyte normal de la région vulvaire, ainsi que l'ont démontré les travaux de MM. Veillon et Hallé? Nous répondons par l'affirmative, car nous avons vu dans plus de dix cas, le suintement purulent éclater chez nos fillettes sans qu'on puisse admettre la contagion; il n'existait pas d'autre vulvite dans la salle. Cette complication s'est montrée surtout du sixième au douzième jour, souvent en même temps qu'une éruption ortiée ou en cocarde. Tantôt très bénigne et éphémère,

tantôt fortement accentuée, elle s'est prolongée ordinairement plusieurs semaines, malgré les lavages au permanganate de potasse.

Arthralgies. — Sur 300 enfants qui sont restés au moins quinze jours dans nos salles, nous n'avons observé que neuf fois des accidents douloureux du côté des articulations, et sans retentissement sur le cœur. Elles sont apparues à partir du mois de mai — la saison chaude aurait-elle quelque influence sur leur développement? — et plutôt dans des diphtéries *pures* assez bénignes.

Nous ne les avons pas rencontrées avant deux ans; quant à l'assertion de M. Perregaux qui les a vues surtout chez des adolescents, nous ne pouvons la confirmer, car nos enfants atteints d'arthralgies avaient de 3 à 6 ans.

Elles apparaissaient d'ordinaire en même temps que les éruptions du douzième jour, quelquefois la veille, et s'effaçaient avec elles : leur durée n'a jamais excédé deux ou trois jours. Plus ou moins douloureuses selon les sujets, elles ont été parfois à ce point intenses que le moindre mouvement était impossible.

Ce sont les articulations des membres inférieurs qui ont été le plus souvent prises, puis celles des membres supérieurs; une fois nous avons constaté l'envahissement de la colonne cervicale, qui immobilisait la tête; jamais il n'y a eu généralisation du processus.

Ces arthralgies étaient tantôt fixes, tantôt fugaces et atteignant successivement différentes jointures. Elles se sont accompagnées dans deux ou trois cas d'un léger gonflement avec rougeur rapidement disparue; jamais elles n'ont abouti à la suppuration.

Éruptions. — Dans ce chiffre de 300 malades, nous

relevons 93 éruptions de toutes sortes, proportion bien supérieure à celle qu'a indiquée M. Dubreuilh de Bordeaux, et qui était de 14 o/o, comprenant aussi les éléments les plus variés. M. Seyestre a classé ces éruptions en précoces et tardives; c'est la méthode que nous allons adopter, car ces deux variétés diffèrent sensiblement au point de vue étiologique.

Eruptions précoces. — Les éruptions précoces les moins importantes, et les plus bénignes, apparaissaient à une époque assez variable, quelquefois le lendemain de l'injection, plus ordinairement entre le quatrième et le dixième jour, au début de la convalescence.

Elles consistaient presque exclusivement en éléments d'urticaire, ou plus souvent érythématoortiés; dans un très petit nombre de cas c'étaient des placards scarlatini-formes, quelquefois morbilliformes, ordinairement localisés à l'abdomen, très rarement généralisés. Nous en relevons 48 cas.

L'urticaire était constituée par de larges plaques, pas trop prurigineuses, essentiellement fugaces; elle débutait assez souvent sur les flancs, d'autres fois sur la face ou les membres, puis se généralisait sans devenir très confluyente, et sans symétrie; parfois elle respectait le tronc. Quand elle était précoce, le point initial était l'abdomen, à l'endroit de la piqûre. Elle durait, soit à peine quelques heures, soit une journée ou deux; souvent elle reparaisait le soir même ou le lendemain ou au bout de trois ou quatre jours. Ces poussées successives, caractéristiques de l'urticaire, ne s'observaient pas dans l'érythème scarlatiniforme. Elle ne mettait pas les malades à l'abri des éruptions tardives.

Il nous est arrivé parfois de la voir s'accompagner d'une légère ascension thermique, ou coïncider avec l'apparition d'albumine.

Ces accidents, qui chez nos enfants, ont toujours été des plus légers, s'observent avec n'importe quel sérum ; nombre d'auteurs les ont enregistrés après l'emploi de sérums antistreptococcique, antitétanique etc. ; on les a aussi notés chez des sujets auxquels on inoculait des sérums non immunisés. Ils paraissent donc causés par l'introduction dans l'organisme d'un sérum animal, qui, chez les prédisposés, peut amener des poussées congestives du côté de la peau ; la partie active de ces agents thérapeutiques n'est pour rien dans leur production.

Eruptions tardives. — Les accidents cutanés tardifs, les plus intéressants, ont été caractérisés par des érythèmes polymorphes, ortiés, morbilliformes, scarlatiniformes, en cocarde, très analogues aux manifestations tégumentaires postinfectieuses, par exemple à celles de la période réactionnelle du choléra. Nous les notons à peine dans 1/6 des cas (45 fois sur 300 malades), notre statistique comprenant aussi bien des diphtéries que des maladies éruptives et des angines banales.

Nous n'avons pas observé de cas de purpura, excepté chez deux malades, et au vingt-cinquième jour, c'est-à-dire bien après l'époque classique d'apparition de ces accidents : c'était dans une angine grave à streptocoques et chez un enfant tubé qui a contracté d'abord la scarlatine puis la rougeole et qui a très bien guéri ; nous ne les comptons point parmi les éruptions tardives, parce qu'ils se sont montrés bien plus tard que toutes les autres éruptions, et qu'ils paraissaient sous la dépendance d'infections secon-

daïres survenant chez des sujets déjà très intoxiqués par le streptocoque.

L'âge n'avait aucune influence sur leur apparition, comme du reste pour les érythèmes ortiés précoces; ils ne se rencontraient pas plus souvent dans les diphtéries graves ou compliquées d'associations microbiennes ou morbides: nous avons observé plutôt le contraire.

Un des caractères distinctifs de ces éruptions a été leur polymorphisme, leurs variétés d'aspect d'un jour à l'autre, et même d'une région du corps à une autre, fait bien remarquable dans l'observation que nous donnons plus bas.

Il apparaissaient du onzième au seizième jour, en général le douzième ou le treizième, exceptionnellement vers le vingtième, d'une façon assez brusque en pleine convalescence, lorsque l'enfant était déjà rétabli et apyrétique depuis quelque temps, et pour ainsi dire sans prodromes. Ils s'accompagnaient de symptômes généraux peu inquiétants et une fois sur deux d'une poussée fébrile modérée qui se traduisait par une température dépassant rarement 38°,5 ou 39°.

Leur durée n'a pas excédé 4 jours, sauf dans l'observation ci-dessous, où elle a été de 15 jours.

L'urticaire, ou mieux l'érythème ortié, a été assez rare, sauf au début des accidents, où, plusieurs fois, nous l'avons vue précéder l'érythème en cocarde. Parfois elle constituait seule la série des éruptions, qui étaient alors réduites à leur plus simple expression et duraient à peine 24 heures. Leur siège, leur mode de début, leurs caractères étaient les mêmes que pour l'urticaire précoce.

L'érythème morbilliforme, très fréquent, consistait

d'habitude en petites macules rouges, à bords crénelés, rarement disposées en croissant et laissant des intervalles de peau saine plus ou moins grands. Il s'étendait rapidement pour couvrir de larges surfaces cutanées, et c'est alors qu'il simulait tout à fait la rougeole — l'erreur a été maintes fois commise — d'autant mieux que, chez quelques enfants, il s'est accompagné de catarrhe des muqueuses avec épiphora, bouffissure des paupières, petite toux fréquente. Nous arrivions à éliminer la rougeole d'après les antécédents, le début d'apparition aux membres principalement et jamais derrière les oreilles, surtout d'après les caractères de l'éruption qui très souvent versait le lendemain vers le type en cocarde. Il était presque toujours généralisé et s'effaçait aussi vite qu'il était apparu.

Nous n'avons observé qu'un seul cas d'éruption vésiculobulleuse chez un malade tubé, qui, le neuvième jour, a présenté dans la région lombaire un assez grand nombre de pustules et de petites vésicules, auxquelles a succédé le surlendemain un érythème scarlatiniforme généralisé.

L'*érythème scarlatiniforme* s'est montré moins fréquemment ; il était quelquefois associé à d'autres éruptions, et en particulier à des nappes rubéoliformes. Peu prurigineux, il affectait de préférence le tronc, sur lequel se dessinaient de vastes placards rouges, ou se généralisait sans procéder par poussées ; ces deux caractères le distinguaient des autres variétés d'exanthèmes : il s'effaçait ensuite d'une façon assez lente. Nous avons été plus d'une fois embarrassé pour le différencier de la scarlatine, dont nombre de cas, dans l'épidémie qui a éclaté au printemps, ont revêtu les aspects les plus déroutants :

tout concourait à faire errer le diagnostic, jusqu'à un certain degré de rougeur de la gorge, vestige d'une inflammation mal éteinte, ou l'indice d'une nouvelle poussée amygdalienne. Toutefois, la distinction finissait par s'établir par l'absence de desquamation nette de la langue, la courbe thermique, et l'apparence du granité à grains bien plus gros dans l'érythème postsérique ; enfin ce dernier ne prédominait pas dans les régions axillaire et inguinale.

L'*érythème en cocarde* a été constaté dans la moitié des cas, tantôt apparaissant d'emblée, tantôt et plus souvent précédé d'un exanthème ortié ou morbilliforme. Il avait les mêmes localisations que celui-ci, c'est-à-dire, de préférence les membres, par où il débutait généralement ; puis il envahissait le tronc en quelques heures ou le lendemain, dessinant parfois des groupes d'arabesques à sa surface. Il consistait en petits éléments, à centre décoloré non papuleux, avec un cercle périphérique rosé ou rouge, circulaire ou polycyclique par fusion réciproque ; ces éléments, dans plusieurs cas, étaient tellement petits et serrés, qu'ils formaient de grandes plaques rougeâtres sur le tronc ou sur les membres dans le sens de l'extension. Il ne tardait pas à devenir très confluent après avoir envahi tous les téguments et prenait alors un aspect scarlatiniforme, mais sans granité, donnant à la peau une coloration uniformément rouge-pâle : c'était la dernière étape de cet exanthème qui, comme les autres, procédait par poussées et revêtait des caractères très polymorphes, avec passages d'une forme éruptive à une autre.

Nous avons encore observé quelques érythèmes de nature indéterminée, encore plus fugaces que les précé-

dents : ils tenaient à la fois de l'éruption scarlatini-forme et de l'exanthème morbilliforme.

Siège : Tous ces érythèmes étaient en général disposés symétriquement, surtout aux membres, où on les voyait débiter tantôt aux fesses, tantôt au niveau des jointures, coude, genoux, poignet et cou de pied, dans le sens de l'extension : d'ailleurs ils prédominaient toujours dans ce sens, dès qu'ils se généralisaient. Lorsqu'ils restaient en placards circonscrits, ils se montraient de préférence au niveau de l'endroit où l'inoculation avait été pratiquée, faisant tache d'huile sur l'abdomen sans le dépasser. La face n'était pas toujours respectée, surtout dans l'urticaire et l'érythème rubéoliforme, et même chez trois malades, nous l'avons vue seule envahie avec les membres.

Voici le nombre de cas de chaque éruption, que nous avons relevés : 7 érythèmes ortiés, 9 érythèmes scarlatiniformes, 10 érythèmes ruboliformes, 10 érythèmes en cocarde et 9 érythèmes d'abord morbilliformes, puis en cocarde.

Symptômes généraux. — En dehors des phénomènes arthralgiques et intestinaux, la température s'élevait souvent en même temps que se montraient les éruptions ; l'hyperthermie s'observait chez plus de la moitié de nos enfants et quelquefois elle nous a permis, d'après sa date d'apparition, d'annoncer une éruption qui apparaissait le lendemain. Cette ascension, généralement modérée, a atteint rarement 40° ; d'habitude le thermomètre indiquait des oscillations aux environs de 39, ascendantes le premier et le second jours, descendantes le troisième ; il ne dépassait guère 38° lorsque les accidents ne duraient que

24 heures : l'apyrexie coïncidait toujours avec la fin des exanthèmes. Les tracés que nous possédons sont tous irréguliers, revêtant un peu l'allure d'une infection streptococcique passagère : ils ne correspondent à aucun type déterminé.

Nous avons observé plusieurs fois un peu de rougeur de la gorge sans exsudats cryptiques, du malaise, souvent de la prostration ; jamais les symptômes n'ont été assez accusés pour provoquer du délire.

Chez une fillette trachéotomisée, qui avait présenté le quinzième jour un érythème morbilliforme modifié le lendemain selon le type en cocarde, nous avons observé le dix-huitième jour, alors que tout était effacé, une poussée congestive au poumon gauche pendant 48 heures, avec fièvre assez intense.

Enfin nous avons vu l'*albumine* apparaître huit fois avec les éruptions tardives et augmenter trois fois lorsqu'elle existait déjà au moment des accidents ; la quantité a été assez minime, même dans ces trois cas. Comme la fièvre, elle a disparu avec les érythèmes tardifs ; nous ne l'avons donc pas vue persister plus de quatre jours excepté dans l'observation ci-dessous. Jamais nous n'avons noté aucun symptôme grave, ni anurie, ni collapsus ; le retentissement de ces accidents sur les reins est donc insignifiant.

Nous donnons ici l'observation résumée d'une enfant qui a présenté les accidents post-sérothérapiques les plus intenses et les plus prolongés qui se soient déroulés sous nos yeux ; elle montre une série d'érythèmes remarquables par leurs variétés et leur succession rapide.

Marie Ch., 5 ans et demi. Diphtérie.

Entre le 3 juin, on lui injecte 20 centimètres cubes de sérum (Rougeole à 2 ans).

L'enfant est malade depuis la veille. Ganglions à peine enorgés.

Gorge : amygdales volumineuses ; sur la droite deux larges îlots opalins, sur la gauche une membrane mince gris-sale, tomenteuse, couvrant les 2/3 de l'amygdale.

4 juin. — Détergement de la gorge : à droite il n'existe qu'un tractus opalin ; à gauche la membrane est très amincie, discontinue. Apyrexie complète.

5. — On ne distingue plus de membranes dans la gorge, état général excellent.

7. — Vulvite apparaît.

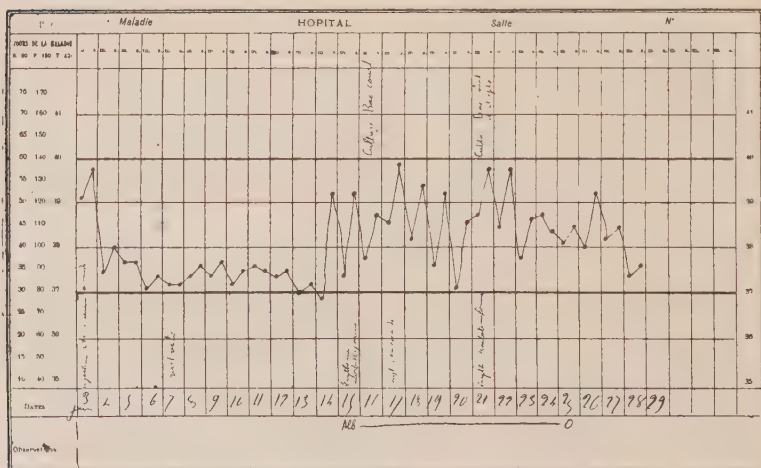
14. — Le soir la température monte à 39° (11^e jour).

15. — Eruption morbilliforme apparaît sur les genoux.

16. — L'exanthème des genoux est à peu près effacé, éruption de même nature sur la face, où elle est très confluyente.

Rien dans la gorge qui donne à la culture de nombreux bacilles courts.

L'albumine apparaît dans les urines en petite quantité.



Marie Ch. — Angine moyenne. — Loeffler pur.

17. — Eruption typique de rougeole sur le tronc, le cou, la face ; mais sur les jambes nombreux éléments en cocarde ; pas de catarrhe des muqueuses ; la face est bouffie.

Le soir tous les éléments morbilliformes se sont transformés en érythème en cocarde par agrandissement excentrique, en même temps que leur centre se décolorait.

18. — L'éruption en cocarde a disparu, de même la bouffissure de la face.

Le soir : langue saburrale, teinte rouge des membres inférieurs légèrement scarlatiniforme.

19-20. — Même exanthème léger, oscillations fébriles irrégulières ; température en défervescence.

21. — Face un peu bouffie, de nouveau très rouge, parsemée de petits points miliaires écarlates qui se montrent également sur le tronc au milieu de la teinte rosée des téguments.

Langue saburrale, rouge aux bords et à la pointe.

Gorge : très rouge, exanthème sur la voile avec granité scarlatiniforme.

Le soir l'éruption scarlatiniforme s'est accusée davantage et généralisée ; ça et là quelques éléments rubéoliformes, qui prédominent à la face.

Catarrhe des muqueuses ; épiphora, coryza, petite toux sèche.

Culture : bacille court et streptocoque.

22. — Erythème maintenant morbilliforme avec placards scarlatiniformes ; l'éruption est en voie de rétrocession, la gorge n'est plus rouge, desquamation très légère de la pointe de la langue.

Le soir : granité scarlatiniforme à éléments très espacés sur le dos et l'abdomen, l'exanthème est plutôt scarlatiniforme aux membres supérieurs et rubéoliforme avec éléments un peu papuleux aux membres inférieurs.

23. — Erythème scarlatiniforme généralisé, pas d'intervalle de peau saine ; langue desquame à peine ; grandes oscillations de température.

24. — L'érythème scarlatiniforme est en décroissance, la langue desquame un peu plus, mais non franchement; la face n'est plus bouffie.

25. — Desquamation furfuracée abondante sur la face.

L'éruption scarlatiniforme reparait au ventre; la température baisse.

1 gramme de salol à l'intérieur. L'albumine disparaît.

26. — Même état, l'éruption abdominale devient vésiculeuse.

27. — Miliaire suppurée dans le dos avec teinte rouge vif des téguments de cette région, langue toujours un peu desquamée.

L'enfant tousse un peu. Salol, bains de sublimé.

28. — L'éruption est presque éteinte, la miliaire s'atténue dans le dos, mais s'est étendue à l'avant-bras et à la face dorsale des mains, où elle est assez confluyente surtout au niveau du premier métacarpien, la face n'est plus bouffie. Bon état général, l'enfant a retrouvé tout son entrain.

29. — Pas d'éruption, desquamation en petites plaques épidermiques dans le dos; la miliaire des mains s'atténue.

L'enfant sort complètement guérie le 4 juillet avec son écoulement vulvaire qui s'est prolongé encore plusieurs semaines.

Elle n'a jamais présenté de desquamation tardive.

Pathogénie des accidents postsérothérapiques.

Nous avons vu quelle était la cause des éruptions précoces, qui peuvent légitimement être attribuées au sérum, mais pour les accidents tardifs, la question est encore très controversée. Elle semble se réduire à ces deux propositions : ou bien le sérum favorise la formation secondaire de produits nocifs dans l'intérieur de l'organisme ; ou bien il renforce la virulence de germes morbides,

qui, sans lui, seraient restés à l'état latent. Malheureusement il nous est impossible d'apporter des arguments en faveur de l'une ou de l'autre de ces hypothèses, faute d'avoir pu faire des recherches suffisantes. En tout cas le sérum ne paraît, à notre avis, jouer qu'un rôle secondaire dans la production de ces érythèmes ; c'est pourquoi nous avons intitulé cette troisième partie : « *Des accidents imputés au sérum* », et non pas imputables.

L'étiologie des accidents que nous avons observés ne va pas beaucoup nous éclairer sur leur pathogénie. En effet, dans plus de la moitié des cas, ils ont éclaté après des diphtéries intenses, surtout après des croups opérés : ils paraissent donc liés à la gravité de la diphtérie. Or, celle-ci favorise notablement les infections secondaires, particulièrement du côté des voies aériennes ; il se pourrait que ces infections, au lieu de se produire dans le poumon, se traduisent par des accidents congestifs cutanés viscéraux ou articulaires. Cependant s'il en était ainsi, c'est dans les diphtéries associées qu'on devrait les rencontrer le plus fréquemment : mais nous ne les avons vus que neuf fois dans la streptodiphtérie, trois fois dans des angines à streptocoques, trois fois après la scarlatine, une fois après la rougeole ; dans tous les autres cas le bacille de Löffler était pur, du moins autant que pouvaient le montrer les cultures sur sérum.

S'il nous est impossible de démontrer la cause des accidents postsérothérapiques, constatons qu'ils ne sont guère fréquents, et que le sérum de Roux ne nous a jamais donné la moindre alerte.

Pour terminer, nous empruntons à M. Roger la conclusion suivante qu'il a donnée dans sa communication au congrès de Nancy, et que nous approuvons pleinement :

« Nous concluons que les accidents, d'ailleurs exceptionnels, qui peuvent survenir à la suite des injections de sérum, ne doivent nullement faire restreindre l'usage de la méthode, mais ils doivent engager à la perfectionner..... Le jour où nous serons mis en possession d'un produit, sinon pur, du moins débarrassé d'un grand nombre de substances inutiles ou nuisibles, un nouveau progrès aura été accompli ; en attendant, il faut se féliciter d'une méthode thérapeutique qui a contribué dans de larges proportions à l'abaissement de la mortalité.

CONCLUSIONS

Le sérum de Roux provoque quelques modifications physiologiques peu marquées et toujours passagères, telles que : accélération du pouls, variations du chimisme urinaire, quelquefois élévation de température.

Cliniquement il fait rapidement détacher les membranes du larynx et des voies aériennes, diminuant, dans le croup, les chances d'intervention, dont il améliore manifestement les résultats.

Il rend l'albuminurie moins fréquente et moins prolongée.

Quand il est injecté de bonne heure, il combat avec avantage les symptômes de l'intoxication, rend la marche de la maladie plus bénigne, abaissant ainsi considérablement la mortalité.

La guérison des diphtéries traitées dès les premiers ours est presque certaine, les infections secondaires devenant ainsi moins fréquentes.

Il semble renforcer la résistance du sujet en cas d'associations morbides ou microbiennes de la diphtérie.

On a décrit des accidents post-sérothérapiques graves :

nous n'en avons observé que d'assez bénins, témoignant du peu de nocuité du sérum. Ils consistaient en érythèmes polymorphes, rarement accompagnés de poussées articulaires ou rénales, et de courte durée.

Vu par le Président de la thèse,

DIEULAFOY.

Vu par le Doyen,

BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	5
PREMIÈRE PARTIE. — EFFETS PHYSIOLOGIQUES ET CLINI-	
QUES DU SÉRUM.	8
Action du sérum sur la température.	9
Action sur les fausses membranes.	14
Action sur les ganglions cervicaux	21
Action sur les urines.	22
Action sur le bacille de Lœffler.	35
Action sur la phagocytose.	38
De l'injection tardive dans les diphtéries graves. . . .	40
Le sérum dans les angines non diphtériques.	52
DEUXIÈME PARTIE. — LE SÉRUM ET LES COMPLICATIONS DE	
LA DIPHTÉRIE	55
Le sérum dans les diphtéries avec associations micro-	
biennes.	55
Le sérum dans les diphtéries avec associations morbi-	
des (tuberculose).	60
Sérum et bronchopneumonie	61
Paralysie diphtérique.	65
TROISIÈME PARTIE. — ACCIDENTS IMPUTÉS AU SÉRUM. . .	
Eruptions post sérothérapiques tardives	74

